

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE ADRENERGEN TRANSMITTER IM
KARDIOVASKULÄREN SYSTEM DES HUHNES

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Wilfried Hermann LÄNGSFELD

aus Trier

Mainz 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE ADRENERGEN TRANSMITTER IM
KARDIOVASKULÄREN SYSTEM DES HUHNES

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Wilfried Hermann LÄNGSFELD

aus Trier

Mainz 1984

Dekan: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

1. Gutachter: Professor Dr. K. Löffelholz

2. Gutachter: Professor Dr. E. Muscholl

Tag der Promotion: 17. Oktober 1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODEN	3
1. Bestimmung des Katecholamingehaltes von Organen, des Plasmas und des Perfusates	3
2. Elektrische Reizung sympathischer Nerven von perfundierten Hühnerherzen	4
3. Messung der Kontraktionskraft und Schlag- frequenz inkubierter Herzvorhöfe des Huhnes	4
4. Messung des arteriellen Blutdrucks des Huhnes	5
5. Substanzen und Lösungen	6
6. Statistik	6
C. ERGEBNISSE	7
1. Der Gehalt an Noradrenalin und Adrenalin des Herzens, des Gehirns, des Nebennieren- markes, der Milz und des Plasmas	7
2. Abgabe von Noradrenalin und Adrenalin in das Perfusat durch elektrische Reizung der sympathischen Herznerven	7
3. Die Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin auf die Kontraktionskraft und die Schlagfre- quenz des Herzvorhofes	9
a. Die Steigerung der Kontraktionskraft - Spontan schlagender rechter Herzvorhof - Elektrisch gereizter linker Herzvorhof	14
b. Steigerung der Herzfrequenz des spontan schlagenden rechten Herzvorhofes des Huhnes durch Noradrenalin und Adrenalin	17

4. Die Wirkungen von Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin auf den Blutdruck und die Herzaktion des Huhnes	20
a. Wirkungen auf den Blutdruck	20
b. Wirkungen auf die Herzaktion <u>in vivo</u>	24
c. Einfluß von Sympatholytika	24
D. DISKUSSION	27
1. Noradrenalin und Adrenalin in sympathisch innervierten Organen und im Plasma des Huhnes	27
a. Myokard	27
b. Nebennierenmark und Plasma	27
2. Kardiovaskuläre Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin	28
a. Wirkungen am Herzvorhof des Huhnes	28
b. Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin auf den Blutdruck des Huhnes	31
c. Vaskuläre Adrenozeptoren des Huhnes	32
3. Adrenerge Transmitter des kardiovaskulären sympathischen Nervensystems des Huhnes	35
a. Lokalisation von Noradrenalin und Adrenalin im adrenergen Neuron	36
b. Synthese von Noradrenalin und Adrenalin in den sympathischen Nerven	38
c. Aufnahme und Speicherung von Adrenalin	39
4. Funktionelle Rolle des Co-Transmitters Adrenalin	40
a. Postsynaptischer Einfluß des Adrenalins	40
b. Präsynaptischer Einfluß des Adrenalins	41
5. Transmitter der sympathischen Nerven des kardiovaskulären Systems	42
E. ZUSAMMENFASSUNG	44
F. LITERATURVERZEICHNIS	46

Lebenslauf

A. EINLEITUNG

Adrenalin, dominierend in sympathisch innervierten Organen von Amphibien, wurde als Transmittersubstanz der sympathischen Nerven des Froschherzens (LOEWI, 1936), und Noradrenalin, dominierend in den Organen von Säugetieren als Transmitter der sympathischen Nerven des Säugerherzens (EULER, 1948) identifiziert.

Da im Herzen von Hühnern ein relativ großer Anteil an Adrenalin (bis 60%) bestimmt wurde (STURKIE et al., 1970; Übersicht von HOLZBAUER und SHARMAN, 1972), stellte sich die Frage, ob Adrenalin ein adrenerger Co-Transmitter des sympathischen Nervensystems von Vögeln sei. Obwohl fluoreszenz-mikroskopische Untersuchungen (BENNETT und MALMFORS, 1970) für eine neuronale Lokalisation von Noradrenalin und Adrenalin im Myokard des Huhnes sprachen, wurde diese These von STURKIE und POORVIN (1973) abgelehnt. Weil sie in ihren Versuchen nach Reizung der sympathischen Herznerven nur Noradrenalin und kein Adrenalin im Perfusat fanden, folgerten sie, daß Adrenalin im Myokard des Huhnes extraneuronal gespeichert sei. Da im Plasma des Huhnes Adrenalin in bis zu 10-fach höheren Konzentrationen als im Plasma von Säugern vorlag, nahmen STURKIE et al. (1970) an, daß das im Myokard nachgewiesene Adrenalin aus dem Plasma stamme.

Dieser Auffassung steht der Befund entgegen, daß die im Myokard von Hühnern gemessene Aktivität der Phenyläthanol-N-methyltransferase (PNMT ist das für die Synthese von Adrenalin aus Noradrenalin verantwortliche Enzym) im Vergleich zum Myokard von Säugern (Kaninchen) hoch war (LINDMAR und WOLF, 1975). Insbesondere da die genaue Lokalisation dieses Enzyms (neuronal oder extraneuronal) unklar blieb, bestand Anlaß zu prüfen, ob Adrenalin ein Transmitter der sympathischen Nerven des Hühnerherzens ist. In der vorliegenden Arbeit wurde der sympathische Überträgerstoff im kardiovaskulären System des Huhnes identifiziert.



Es wurde gefunden, daß neben Noradrenalin auch Adrenalin in physiologisch relevanten Mengen durch Nervenreizung freigesetzt wird (De SANTIS et al., 1975; Übersicht CABOT und COHEN 1980). Neuerdings wird die Möglichkeit diskutiert, daß Adrenalin, neben Noradrenalin in kleinen Mengen freigesetzt, eine positive "feedback"-Kontrolle der Noradrenalinfreisetzung ausüben könne (GUIMARÃES et al., 1978; DAHLÖF, 1981).

B. METHODEN

1. Bestimmung des Katecholamingehaltes von Organen, des Plasmas und des Perfusates

Für diese Untersuchungen wurden Hühner mit einem Körpergewicht zwischen 1,0 und 1,8 kg im Alter von 3-19 Monaten verwendet. Die Tiere wurden mit Na-Hexobarbital (40 mg/kg, i.v.) narkotisiert. Nachdem durch Eröffnung des Thorax das Herz freigelegt war, wurde der linke Ventrikel mit einer Kanüle punktiert und 30 ml Blut unter Vorgabe von Heparin gesammelt. Es folgte die Entnahme von Herz, Milz, Gehirn und Nebennieren zur Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin. Die Blutproben wurden bei 0°C für 5 Minuten zentrifugiert und zum Plasma wurde 16% Trichloressigsäure zugegeben. Das Perfusat der isolierten Herzen wurde mit normaler Schwefelsäure angesäuert (pH 3-4). Die entnommenen Organe wurden in 5% Trichloressigsäure homogenisiert.

Nach 20 Minuten wurden die Extrakte zentrifugiert. Die Katecholamine im Überstand des Zentrifugates und im Perfusat wurden fluorimetrisch nach der Trihydroxyindol-Methode (Modifikation nach LINDMAR und MUSCHOLL, 1964) nach Absorption an Aluminiumoxid bestimmt. Die Anregung erfolgte bei den Wellenlängen 395 und 436 nm, die Messung bei einer Wellenlänge von 520 nm. Die Ausbeute betrug bei dieser Methode für Noradrenalin $68 \pm 5\%$ ($n = 10$) für Adrenalin $67 \pm 10\%$ ($n = 10$). Die Identifizierung von Noradrenalin und Adrenalin in den Extrakten und im Perfusat erfolgte durch Papierchromatographie nach der von MUSCHOLL (1959) beschriebenen Methode.

2. Elektrische Reizung sympathischer Nerven von perfundierten Hühnerherzen

Für diese Versuche wurden die Herznerven nach der Methode von TUMMONS und STURKIE (1969) bis zum Grenzstrang des Sympathikus freigelegt. Das Herz-Nerven-Präparat wurde entnommen und nach Langendorff mit 95% O₂ / 5% CO₂ durchperlter Tyrodelösung bei einer konstanten Perfusionsgeschwindigkeit von 25 ml/min durchströmt. Die Temperatur der Tyrodelösung betrug 34°C. Die Nerven wurden durch Platin-Ringelektroden mit Rechteckimpulsen (40 Volt, 1 msec, 20 Hz) gereizt. Als Reizgerät diente ein Grass S 6 Stimulator.

Das Perfusat wurde während der Reizphase von 1 Minute Dauer und in den nachfolgenden 1,5 Minuten gesammelt. Nach 10 Minuten wurde die Reizung wiederholt. Das in zwei Reizperioden gesammelte Perfusat (125 ml) wurde durch Zusatz von 1 normaler Schwefelsäure angesäuert (pH 3-4).

3. Messung der Kontraktionskraft und Schlagfrequenz inkubierter Herzvorhöfe des Huhnes

Die Tiere im Alter von 14-19 Wochen (Gewicht 0,9-1,2 kg) wurden durch Injektion von 40-60 mg Hexobarbital-Na in die Flügelvene narkotisiert und über die Art. carotis entblutet. Der Thorax wurde parasternal eröffnet und das Herz mit dem Ansatz der großen Gefäße herausgeschnitten. Rechter und linker Vorhof wurden in Organbädern mit 60 ml 95% O₂ / 5% CO₂ durchperlter Tyrodelösung gebracht. Die Badlösung hatte eine konstante Temperatur von 37°C. Der linke Vorhof wurde durch 2 Platinelektroden mit Rechteckimpulsen (1,5fache supramaximale Spannung, 4 msec, 3 Hz) gereizt. Als Reizgerät diente ein Grass R 6 Stimulator. Nach 20 Minuten stellten sich Kontraktionsamplitude und Schlagfrequenz auf ein konstantes Niveau ein.

Es wurden Konzentrationswirkungskurven von Noradrenalin und Adrenalin ohne und mit Propranolol ($2 \times 10^{-7} \text{ M}$) erstellt. Die Konzentration der Katecholamine im Organbad wurde kumulativ von 5×10^{-9} auf $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ erhöht.

Die Steigerung der Konzentration wurde in Abständen von 3 Minuten vorgenommen. Während der 3-minütigen Amin-einwirkung stellten sich Kontraktionsamplitude und Schlagfrequenz auf ein konstantes Niveau ein. Die Registrierung der Kontraktionen erfolgte überwiegend isometrisch über Messbrücken (Hellige TF3V) auf Direkt-schreibern (Firma Hellige). Die Zunahme der Kontraktionskraft gegenüber den Kontrollwerten wurde in Gramm (g) gemessen und auf das Gewicht der Vorhöfe (Feuchtgewicht) bezogen. Für jede Konzentrationswirkungskurve wurde ein frisches Präparat verwendet, da sich die Ausgangslage während Zugabe der Sympathomimetika änderte.

4. Messung des arteriellen Blutdrucks des Huhnes

Die Wirkungen von Sympathomimetika auf den Blutdruck wurden an Hühnern mit Gewichten zwischen 0,98 und 1,2 kg untersucht.

In Phenobarbitalnarkose (200 mg/kg i.m.) wurden Arteria und Vena ischiadica stumpf freipräpariert und kanüliert. Der über den Gefäßen liegende Muskel war durchtrennt worden. Danach wurden die Tiere heparinisiert. Noradrenalin und Adrenalin wurden in Dosen zu 0,5, 2,5 und 12,5 nmol/kg und Isoprenalin in doppelten Dosen injiziert. Das bei Applikation eines Sympathomimetikums injizierte Gesamtvolumen betrug zwischen 0,65 und 1,1 ml. Die Änderung des mittleren arteriellen Blutdruckes in der Art. ischiadica nach Injektion eines Sympathomimetikums wurde über einen Druckwandler (Statham-Element) auf einem Kompensationslinienschreiber (Firma Hellige) registriert. Über subkutane Elektroden wurde die Herzfrequenz durch eine EKG-Ableitung fortlaufend gemessen.

5. Substanzen und Lösungen

(-)-Noradrenalin, (-)-Adrenalin und (+)-Isoprenalin lagen als Salze der Hydrochlorsäure vor, ebenso (+)-Propranolol und Phenoxybenzamin. Als Narkotika wurden Hexobarbital-Na und Phenobarbital-Na verwendet. Als Inkubations- und Perfusionsmedium diente Tyrodelösung: Na^+ 149; K^+ 2,7; Ca^{++} 1,8; Mg^{++} 1,05; Cl^- 145; HCO_3^- 11,9; H_2PO_4 0,4; D-Glucose 5,6; (Konzentrationen in mM).

Der Tyrodelösung wurde Ascorbinsäure (10^{-5} g/ml) zur Vermeidung der Autoxidation (LÖFFELHOLZ und SCHOLZ, 1970) zugesetzt. Sämtliche Konzentrationen beziehen sich auf die Basen der Salze.

6. Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte $\pm$ mittlerem Fehler ausgedrückt. Die Zahl der Einzelwerte ist n. Beim Vergleich zweier Mittelwerte wurde der Student t-Test zugrundegelegt. Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet. Die Berechnungen wurden nach den bei Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, angegebenen Richtlinien durchgeführt.

C. ERGEBNISSE

1. Der Gehalt an Noradrenalin und Adrenalin des Herzens, des Gehirns, des Nebennierenmarkes, der Milz und des Plasmas (Tab. 1)

Im Myokard des Huhnes betrug der Gehalt an Noradrenalin 175 ng/g, in der Milz 477 ng/g und im Gehirn 588 ng/g. Das Nebennierenmark enthielt 10 000-fach mehr Noradrenalin als das Myokard (2,7 mg/g). Der relative Anteil des Adrenalins war am geringsten in der Milz (16%) und am höchsten im Nebennierenmark (58,9%). Im Myokard nahm Adrenalin einen Anteil von 23% (perfundierte Herzen) und von 33% (nicht-perfundierte Herzen), im Gehirn einen Anteil von 26% ein.

Zur Bestimmung der Katecholamine im Plasma wurde dem linken Ventrikel mit einer Kanüle 30 ml Blut entnommen. Im Plasma dieser Probe war die Konzentration des Noradrenalins 20 ng/ml, die des Adrenalins 74 ng/ml, so daß der relative Anteil des Adrenalins 80% betrug.

2. Abgabe von Noradrenalin und Adrenalin in das Perfusat durch elektrische Reizung der sympathischen Herznerven

Die Herzen wurden nach Langendorff mit 25 ml Tyrodelösung/min durchströmt. Während einer 30-minütigen Ruheperfusion wurden $0,018 \pm 0,009$ ng/g·min Noradrenalin ($n = 6$) abgegeben; die Abgabe von Adrenalin ($-0,004 \pm 0,002$ ng/g·min; $n = 6$) war unter der Nachweisgrenze. Die Herzfrequenz betrug 129 ± 4 Schläge/min. Elektrische Reizung des rechten sympathischen Herznerven mit 20 Hz (40 Volt; 1 msec) über eine Minute bewirkte eine maximale mittlere Zunahme der Herzfrequenz von 119 Schlägen/min und eine Freisetzung von 27 ± 5 ng/g Noradrenalin (18-44 ng/g) und

Tabelle 1: Der Gehalt an Noradrenalin und Adrenalin der Milz, des Herzens, des Gehirns (ng/g), des Nebennierenmarkes (mg/g) und des Plasmas (ng/ml)

Organ	n	Gewicht des Organs (g)	Noradrenalin	Adrenalin
Milz	67	2,2 ± 0,1	477 ± 27 (ng/g)	90 ± 8 (16,4 ± 1,38)
Herz ^x	12	5,5 ± 0,3	177 ± 31 (ng/g)	50 ± 11 (23,0 ± 4,28)
Gehirn	7	1,0 ± 0,02	588 ± 49 (ng/g)	236 ± 70 (26,3 ± 5,18)
Nebennierenmark	28	0,08 ± 0,01	2,7 (mg/g)	4,0 ± 0,3 (58,9 ± 2,78)
Plasma	39	15,4 ± 1,0 (ml)	20 ± 4 (ng/ml)	74 ± 11 (79,5 ± 2,08)

^x perfundierte Herzen

7 ± 2 ng/g Adrenalin (1,3-14 ng/g) ($n = 6$). Der Anteil des Adrenalins an der Summe von Noradrenalin und Adrenalin im Perfusat betrug 20% und stimmte annähernd mit dem Anteil des Adrenalins im Myokard überein (23% bzw. 33%; Tabelle 1).

3. Die Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin auf die Kontraktionskraft und die Schlagfrequenz des Herzvorhofes

Während der Äquilibrierungsphase (20 Minuten) nahm die Kontraktionsamplitude und die Schlagfrequenz um 55% ($n = 4$) bzw. um 34% ($n = 4$) ab, um sich danach auf ein konstantes Niveau einzustellen. Die Wirkungen kumulativer Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin (Endkonzentration 5×10^{-4} M) auf Kontraktionskraft und Schlagfrequenz der Vorhöfe wurden als Konzentrationswirkungskurve dargestellt (Abb. 1-6).

a. Die Steigerung der Kontraktionskraft - Spontan schlagender rechter Herzvorhof

An 6 spontan schlagenden Vorhofpräparaten wurde bei einer Vorspannung von 0,5 g nach 20-minütiger Äquilibration eine mittlere Spannungsentwicklung von 0,52 g/g gemessen. Die Zunahme der Spannungsentwicklung unter kumulativer Steigerung der Konzentration von Noradrenalin wird durch den Verlauf der Konzentrationswirkungskurve in Abbildung 1 dargestellt. Die maximale Wirkung (3 g/g) wurde bei 5×10^{-6} M Noradrenalin gemessen. Bei supramaximalen Konzentrationen nahm der Spannungszuwachs wieder ab, so daß die Konzentrationswirkungskurve einen glockenförmigen Verlauf hatte.

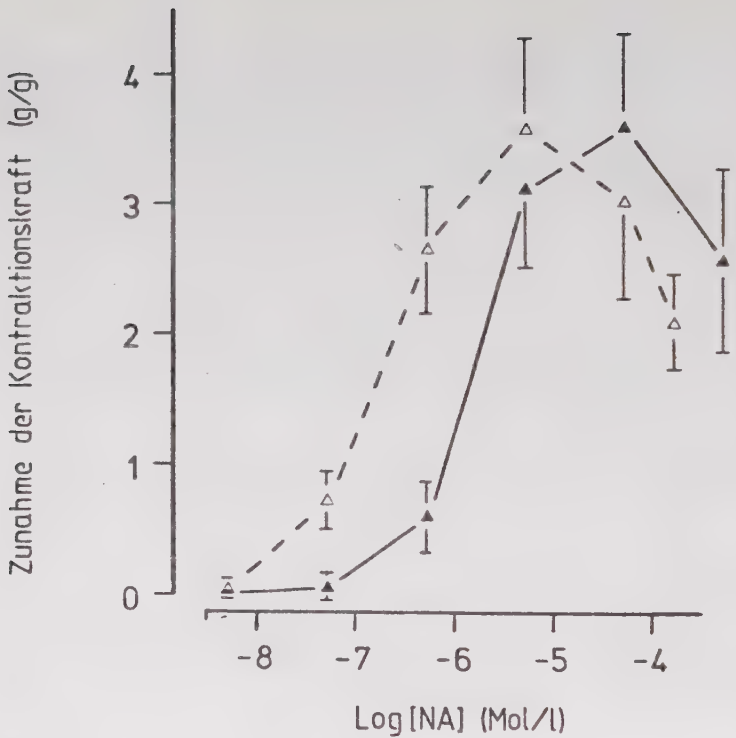


Abbildung 1:

Zunahme der Kontraktionskraft spontan schlagender rechter Herzvorhöfe des Huhnes. Kumulative Steigerung der Konzentration von Noradrenalin (NA) im Organbad von $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ auf $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ vor (offene Dreiecke; $n = 6$) und nach Gabe von Propranolol ($2 \times 10^{-7} \text{ M}$) (geschlossene Dreiecke; $n = 6$). Ordinate: Zunahme der Kontraktionskraft (g/g Feuchtgewicht). Abszisse: Logarithmus der Konzentration des Noradrenalins (Mol/l). Kontraktionskraft vor Zugabe von Noradrenalin: 0,52 bzw. 1,25 g/g (nach 20-minütiger Einwirkung von Propranolol). Angegeben sind Mittelwerte mit mittlerem Fehler des Mittelwertes.

Die halbmaximale Wirkkonzentration (EC_{50}) des Noradrenalins am rechten Vorhof für die positiv inotrope Wirkung betrug $0,3 \mu M$ (Tab. 2).

An 6 weiteren Vorhöfen wurden Konzentrationswirkungskurven von Noradrenalin unter Einwirkung von Propranolol gemessen. Propranolol ($2 \times 10^{-7} M$) erhöhte die halbmaximale Wirkkonzentration des Noradrenalins für die positiv inotrope Wirkung von $0,3$ auf $1,8 \mu M$.

Das Maximum der Kontraktionskraftsteigerung ($3 g/g$) bei $5 \times 10^{-5} M$ Noradrenalin wurde durch Propranolol nicht vermindert, so daß eine Parallelverschiebung der Kurve nach rechts resultierte (Abb. 1).

Die Wirkungen von Adrenalin auf die Kontraktionskraft des rechten spontan schlagenden Herzvorhofes werden durch den Verlauf der Konzentrationswirkungskurve in Abbildung 2 beschrieben. Die halbmaximale Wirkkonzentration (EC_{50}) des Adrenalins betrug $0,3 \mu M$. Die maximale kontraktionskraftsteigernde Wirkung wurde bei $5 \times 10^{-6} M$ Adrenalin gemessen. Propranolol ($2 \times 10^{-7} M$) erhöhte die halbmaximale Wirkkonzentration (EC_{50}) des Adrenalins von $0,3$ auf $4,4 \mu M$. Das Maximum der Spannungszunahme ($3 g/g$) bei $5 \times 10^{-5} M$ Adrenalin war durch Propranolol nicht vermindert. Es ergab sich also eine Parallelverschiebung der Konzentrationswirkungskurve von Adrenalin.

Da die Konzentrationswirkungskurven von Noradrenalin und Adrenalin am rechten Vorhof übereinstimmten (vgl. Abb. 1 und 2), wird gefolgert, daß beide Amine am rechten Vorhof unter den vorliegenden Bedingungen gleichstark wirksame Agonisten waren.

Tabelle 2: Halbmaximale Wirkkonzentrationen (EC_{50}) (μM) des Noradrenalins und Adrenalins bei der positiv inotropen und chronotropen Wirkung auf den rechten und linken Vorhof des Hühnerherzens vor und nach Gabe von Propranolol ($2 \times 10^{-7} M$) ($n = 6$).

		Kontrolle		Propranolol
Inotrope Wirkung / rechter Vorhof	- Noradrenalin	0,3 $\pm$ 0,1		1,8 $\pm$ 0,2 ⁺⁺
	- Adrenalin	0,3 $\pm$ 0,9		4,4 $\pm$ 1,2 ⁺⁺
Inotrope Wirkung / linker Vorhof	- Noradrenalin	1,8 $\pm$ 0,8		3,1 $\pm$ 1,1 ⁺⁺
	- Adrenalin	0,9 $\pm$ 0,2		8,2 $\pm$ 1,4 ⁺⁺
Chronotrope Wirkung/rechter Vorhof	- Noradrenalin	0,6 $\pm$ 0,1		10,9 $\pm$ 4,6 ⁺⁺
	- Adrenalin	0,6 $\pm$ 0,5		9,9 $\pm$ 2,7 ⁺

⁺ : $p < 0,05$

⁺⁺ : $p < 0,01$

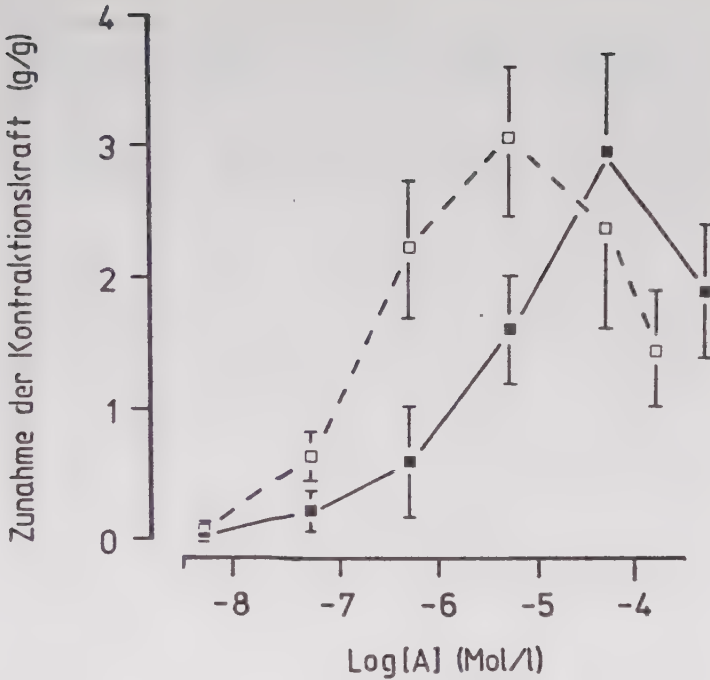


Abbildung 2:

Spannungsentwicklung des rechten spontan schlagenden Herzvorhofes. Kumulative Steigerung der Konzentration des Adrenalins (A) im Organbad von 5×10^{-9} M auf 5×10^{-4} M vor (offene Quadrate; $n = 6$) und nach Zusatz von Propranolol (2×10^{-7} M) (geschlossene Quadrate; $n = 6$). Ordinate: Zunahme der Kontraktionskraft (g/g Feuchtgewicht). Abszisse: Logarithmus der Konzentration des Adrenalins (Mol/l). Kontraktionskraft vor Zugabe von Adrenalin: 1,0 g/g bzw. 0,8 g/g (nach 20minütiger Einwirkung von Propranolol).

- Elektrisch gereizter linker Herzvorhof. Die Steigerung der Kontraktionskraft des linken Vorhofes durch Noradrenalin wurde in einem Konzentrationsbereich zwischen 5×10^{-9} bis 5×10^{-4} M untersucht. Bei $1,8 \mu\text{M}$ war die Spannungszunahme halbmaximal (Tab. 2). Das Maximum der positiv inotropen Wirkung wurde bei 5×10^{-6} M gemessen (3g/g).

Unter Einwirkung von Propranolol (2×10^{-7} M) stieg die EC_{50} von Noradrenalin auf $3 \mu\text{M}$ an. Durch Propranolol wurde die Konzentrationswirkungskurve des Noradrenalins nach rechts verschoben. Das Maximum der positiv inotropen Wirkung des Noradrenalins wurde durch Propranolol um 25% vermindert (2,29 g/g). Die positiv inotropen Wirkungen des Adrenalins am linken Vorhof sind in der Abbildung 4 dokumentiert. Adrenalin ($0,9 \mu\text{M}$) steigerte die Kontraktionskraft des linken Vorhofes halbmaximal. Das Maximum der Spannungsentwicklung (2,9 g/g) wurde bei 5×10^{-6} M Adrenalin gemessen. Die Zunahme der Kontraktionskraft bei 5×10^{-5} M und bei 10^{-4} M Adrenalin war submaximal. (Glockenförmiger Verlauf der Konzentrationswirkungskurve wie bei den Versuchen am spontan schlagenden Vorhof).

Die in Abbildung 4 ersichtliche Rechtsverschiebung der Konzentrationswirkungskurve des Adrenalins durch Propranolol (2×10^{-7} M) fand ihren Ausdruck in einer Zunahme der halbmaximalen Wirkkonzentration von 0,9 auf $8,2 \mu\text{M}$.

Am linken Vorhof betrug die mittlere halbmaximale Wirkkonzentration des Noradrenalins das 2fache der des Adrenalins (Tab. 2), während die Wirkungsmaxima übereinstimmten.

Im Gegensatz zu den Versuchen am spontan schlagenden rechten Vorhof reduzierte 2×10^{-7} M Propranolol die maximale Steigerung der Kontraktionskraft sowohl durch Noradrenalin (Abb. 3) als auch durch Adrenalin (Abb. 4).

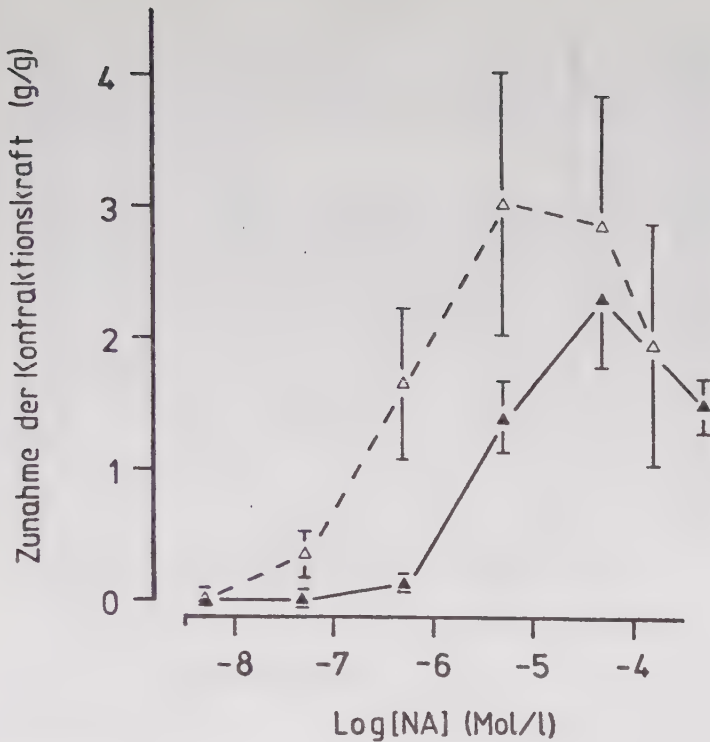


Abbildung 3:

Steigerung der Kontraktionskraft des elektrisch gereizten linken Herzvorhofes des Huhnes durch Noradrenalin bei kumulativer Zunahme der Konzentration von $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ auf $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ Noradrenalin (NA).

Offene Dreiecke: ohne Propranolol

Geschlossene Dreiecke: Propranolol ($2 \times 10^{-7} \text{ M}$) (n = 6).

Ordinate: Zunahme der Kontraktionskraft (g/g Feuchtgewicht)

Abszisse: Logarithmus der Konzentration des Noradrenalins (Mol/l). Kontraktionskraft vor Zugabe von Noradrenalin 0,462 g/g bzw. 0,244 g/g (nach 20minütiger Einwirkung von Propranolol).

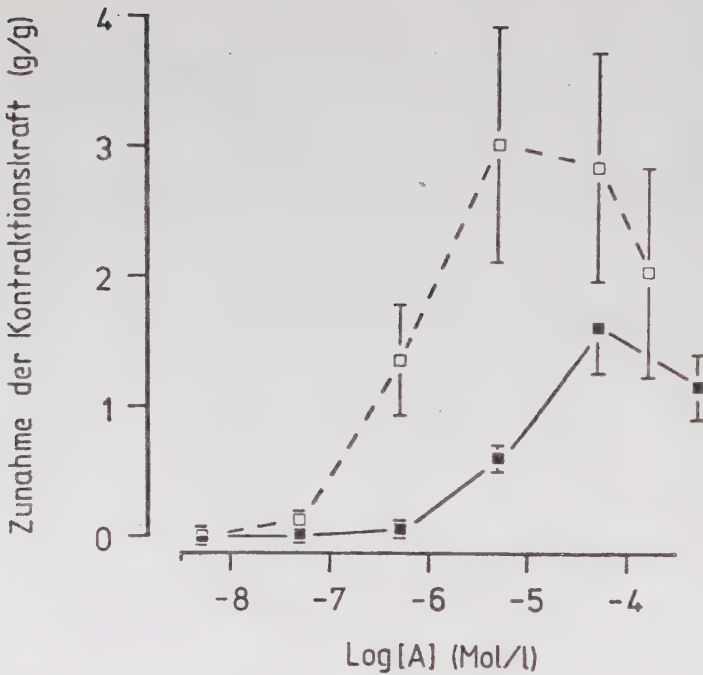


Abbildung 4:

Steigerung der Kontraktionskraft des elektrisch gereizten linken Herzvorhofes des Huhnes durch Adrenalin (A) bei kumulativer Zunahme der Konzentration von $5 \times 10^{-9} M$ auf $5 \times 10^{-4} M$ Adrenalin.

Offene Quadrate: ohne Propranolol

Geschlossene Quadrate: Propranolol ($2 \times 10^{-7} M$).

Ordinate: Spannungszunahme des linken Vorhofes (g/g Feuchtwicht). Abszisse: Logarithmus der Konzentration des Adrenalins (Mol/l). Kontraktionskraft vor Zugabe von Adrenalin: 0,412 g/g bzw. 0,150 g/g (nach 20minütiger Einwirkung von Propranolol).

b. Steigerung der Herzfrequenz des spontan schlagenden rechten Herzvorhofes des Huhnes durch Noradrenalin und Adrenalin

Die Schlagfrequenz der spontan schlagenden rechten Vorhöfe betrug nach 20-minütiger Äquilibration im Mittel 152 Schläge/Min. Die Konzentration des Noradrenalins im Organbad wurde in Abständen von 3 Minuten kumulativ von 5×10^{-9} auf 5×10^{-4} M erhöht. Wie der Abbildung 5 zu entnehmen ist, wurde eine deutliche Frequenzzunahme bei 10^{-8} M Noradrenalin, das Maximum der Frequenzzunahme von 99 ± 13 Schläge/Min. ($n = 6$) bei 5×10^{-6} M Noradrenalin gemessen. Bei Konzentrationen über 5×10^{-6} M Noradrenalin war die positiv chronotrope Wirkung vermindert, so daß wiederum eine glockenförmige Konzentrationswirkungskurve entstand.

In Anwesenheit von 2×10^{-7} M Propranolol stieg die halbmaximale Wirkkonzentration (EC_{50}) des Noradrenalins von 0,6 auf 10,9 μ M an. Das Maximum der Frequenzzunahme (100 ± 16 Schläge/Min; $n = 6$) war gegenüber den Versuchen ohne Propranolol nicht vermindert.

Die positiv chronotrope Wirkung des Adrenalins in einem Konzentrationsbereich zwischen 5×10^{-9} M und 5×10^{-4} M wird durch die Konzentrationswirkungskurve in Abbildung 6 beschrieben. Die Frequenzsteigerung erreichte das Maximum von 114 ± 14 Schläge/Min. ($n = 6$) bei 5×10^{-6} M Adrenalin. Unter Einwirkung von Propranolol wurde eine 15-fach höhere halbmaximale Wirkkonzentration (9,9 μ M) im Vergleich zu den Versuchen ohne Propranolol (EC_{50} : 0,6 μ M) gemessen (Tab. 2). Die Konzentrationswirkungskurve des Adrenalins wurde durch Propranolol nach rechts verschoben, ohne daß die maximale Wirkung vermindert war.

Die verschiedenen Versuchsreihen an den Vorhofpräparaten lassen die Schlußfolgerung zu, daß beide Amine gleichstark wirksame Agonisten an den Schrittmacherzellen und am Myokard waren.

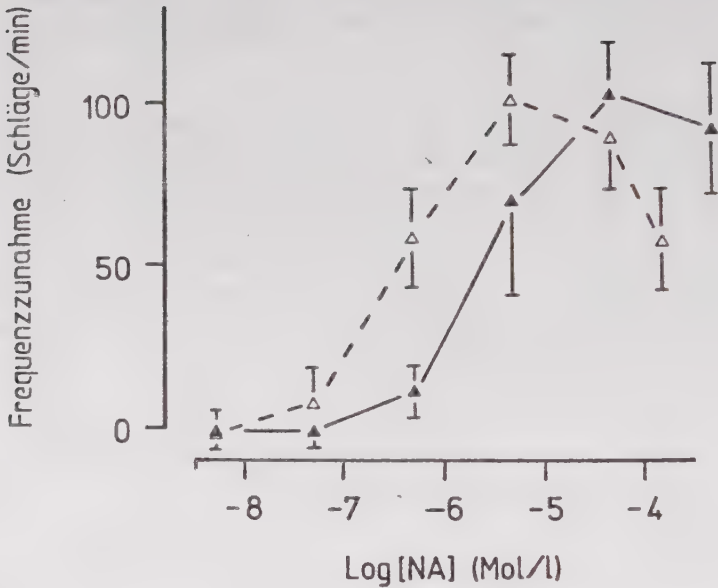


Abbildung 5:

Steigerung der Schlagfrequenz des rechten Herzvorhofes des Huhnes bei kumulativer Zunahme der Konzentration von 5×10^{-9} M auf 5×10^{-4} M Noradrenalin (NA) vor (offene Dreiecke; $n = 6$) und nach Gabe von Propranolol (2×10^{-7} M) (geschlossene Dreiecke; $n = 6$).
Ordinate: Zunahme der Schlagfrequenz (Schläge/Min.).
Abszisse: Logarithmus der Konzentration von Noradrenalin (Mol/l). Vor Injektion von Noradrenalin betrug die Herzfrequenz 152 Schläge/Min. bzw. 168 Schläge/Min. (nach 20minütiger Einwirkung von Propranolol).

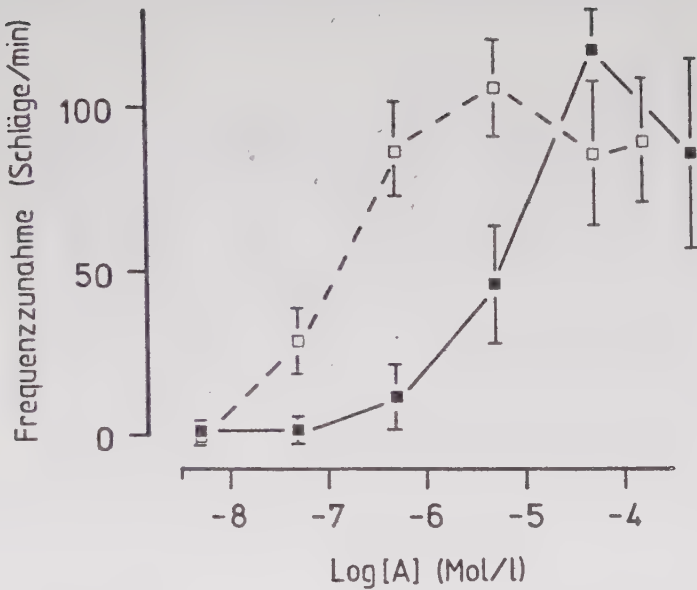


Abbildung 6:

Steigerung der Schlagfrequenz des rechten Herzvorhofes des Huhnes bei kumulativer Zunahme der Konzentration von 5×10^{-9} M auf 5×10^{-4} M Adrenalin (A) vor (offene Quadrate; $n = 6$) und nach Gabe von Propranolol (2×10^{-7} M) (geschlossene Quadrate; $n = 6$).

Ordinate: Zunahme der Schlagfrequenz (Schläge/Min.).

Abszisse: Logarithmus der Konzentration von Adrenalin (Mol/l). Die Frequenz vor Injektion von Adrenalin betrug 160 Schläge/Min. bzw. 156 Schläge/Min. (nach 20minütiger Einwirkung von Propranolol).

4. Die Wirkungen von Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin auf den Blutdruck und die Herzaktion des Huhnes

a. Wirkungen auf den Blutdruck

Es wurden 7 Tiere in Phenobarbitalnarkose (200 mg/kg) mit einem Gewicht zwischen 0,98 und 1,2 kg verwendet. Der mittlere arterielle Blutdruck - mit einem Statham-Element in der Art. ischiadica gemessen - betrug 60 ± 5 mm Hg. Über die Venenkanüle wurden Noradrenalin und Adrenalin in Dosen von 0,5, 2,5 und 12,5 nMol/kg appliziert. Von Isoprenalin wurden 1,0, 5,0 und 25,0 nMol/kg injiziert. Das bei der Injektion applizierte Volumen variierte zwischen 0,65 und 1,1 ml. Da die Injektion von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung nur einen geringfügigen Blutdruckanstieg von $4,3 \pm 1,1$ mm Hg ($n = 6$) hervorrief, können die Blutdrucksteigerungen der untersuchten Amine auf ihre sympathomimetischen Wirkungen zurückgeführt werden.

Die Abbildung 7 zeigt in einer Musterkurve die Änderungen des arteriellen Blutdruckes nach Injektion von 12,5 nMol/kg Adrenalin (45 mm Hg) und Noradrenalin (60 mm Hg) sowie von 25 nMol/kg Isoprenalin (-41 mm Hg). Nach Injektion von Propranolol (0,1 μ Mol/kg) waren die Blutdrucksteigerungen durch Noradrenalin und Adrenalin unverändert, während die Blutdrucksenkung durch Isoprenalin aufgehoben war. Die an 7 Versuchstieren ermittelten Resultate zeigten, daß die blutdrucksteigernden Wirkungen des Noradrenalins und Adrenalins (0,5, 2,5 und 12,5 nMol/kg) dosisabhängig waren, und die Dosiswirkungskurven beider Amine annähernd parallel verliefen (Abb. 8). Eine Steigerung des Blutdruckes um 40 mm Hg wurde durch eine mittlere Dosis (BD_{40}) von 4,7 nMol/kg Noradrenalin bzw. 9,5 nMol/kg Adrenalin erreicht. Die relative Wirkungsstärke (1: BD_{40}) von Noradrenalin war doppelt so hoch wie die von Adrenalin (2,1:1) Isoprenalin (1,0, 5,0 und 25 nMol/kg) bewirkte eine dosisabhängige Senkung des Blutdruckes (Abb. 9).

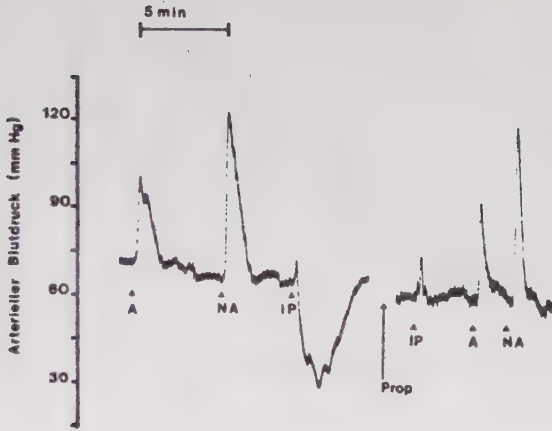


Abbildung 7:

Mechanogramm des mittleren arteriellen Blutdruckes des Huhnes. Blutdruckanstiege nach intravenöser Injektion von 12,5 nMol Adrenalin (A), 12,5 nMol Noradrenalin (NA) und 25 nMol Isoprenalin (IP) vor und nach Applikation von Propranolol (10^{-7} Mol/kg).

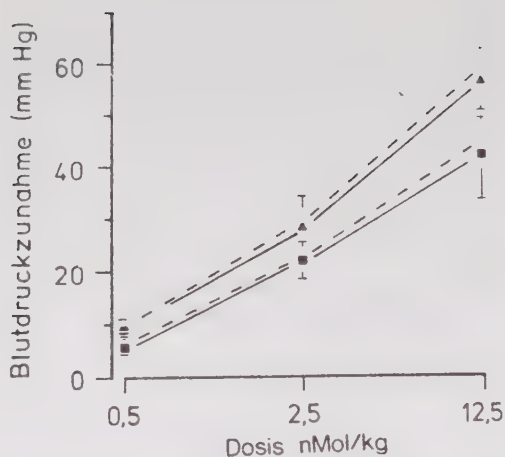


Abbildung 8:

Die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) vor (offene Symbole; $n = 7$) und nach (geschlossene Symbole; $n = 5$) Applikation von Propranolol (10^{-7} Mol/kg). Ordinate: Zunahme des mittleren arteriellen Blutdruckes in mm Hg. Abszisse: Dosis von Noradrenalin (Dreiecke) und Adrenalin (Quadrate) (nmol/kg).

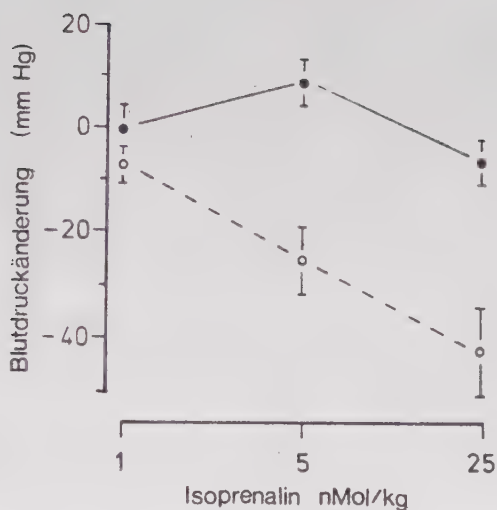


Abbildung 9:

Der Einfluß von Propranolol (10^{-7} Mol/kg) auf die blutdrucksenkende Wirkung des Isoprenalins (IP) vor Gabe (offene Symbole; $n = 5$) und nach Gabe von Propranolol (geschlossene Symbole; $n = 5$). Ordinate: Änderung des mittleren arteriellen Blutdruckes (mm Hg). Abszisse: Dosis von Isoprenalin (nMol/kg).

b. Wirkungen auf die Herzaktion in vivo

Unter den vorliegenden Bedingungen hatten Noradrenalin und Adrenalin in vivo keine signifikanten frequenzsteigernden Wirkungen ($n = 6$). In Abhängigkeit von der variablen Ausgangsfrequenz (210-270 Schläge/Min.) bewirkten 12,5 nMol/kg Noradrenalin und Adrenalin bei niedriger Ausgangslage (210-220 Schläge/Min.) einen mittleren Frequenzzuwachs um 10-20 Schläge/Min. und bei erhöhter Ausgangslage (260-270 Schläge/Min.) eine Verminderung der Herzfrequenz um 3-20 Schläge/Min.

Im Gegensatz zu Noradrenalin und Adrenalin hatte Isoprenalin in allen Dosen (1-25 nMol/kg) eine positiv chronotrope Wirkung im narkotisierten Huhn. Nach Gabe von Propranolol war die positiv chronotrope Wirkung des Isoprenalins vermindert, so daß die Dosiswirkungskurve parallel nach rechts verschoben wurde (Abb. 10).

c. Einfluß von Sympatholytika

Von den getesteten α -Adrenozeptor-Antagonisten Prazosin (1 mg/kg) und Phenoxybenzamin (30 mg/kg) hatte besonders der letztere eine ausgeprägte Eigenwirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz des Huhnes (Abb. 11). Unmittelbar nach Injektion fiel der Blutdruck um ca. 10 mm Hg (Prazosin) bzw. 40 mm Hg (Phenoxybenzamin) ab. Nach Phenoxybenzamin nahm die Herzfrequenz um ca. 70 Schläge/Min. zu.

15-30 Minuten nach Injektion der α -Adrenozeptor-Antagonisten war die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins (30 nMol/kg und 2,5 nMol/kg) um 82% (Prazosin) bzw. um 70% (Phenoxybenzamin) gegenüber dem Kontrollwert vermindert. In 3 von 5 Versuchen mit Phenoxybenzamin wurde die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins in eine blutdrucksenkende verwandelt ("Adrenalinumkehr").

Der β -Adrenozeptor-Antagonist Propranolol hatte in einer Dosierung von 10^{-7} Mol/kg keinen Einfluß auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin (Abb. 8). Die blutdrucksenkende Wirkung des Isoprenalins wurde dagegen durch Propranolol aufgehoben oder in eine Steigerung des Blutdruckes umgekehrt (Abb. 8 und 9).

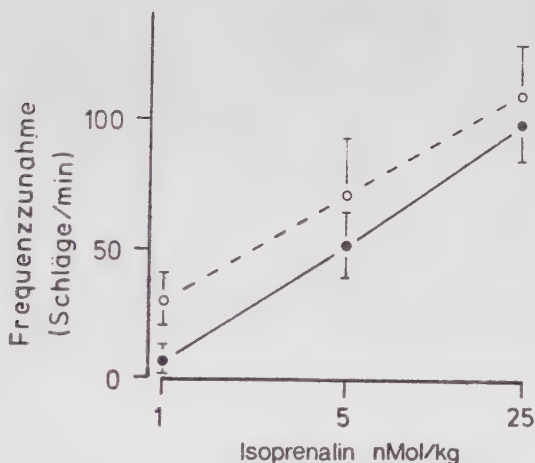


Abbildung 10:

Die positiv chronotrope Wirkung von Isoprenaline (IP) in vivo vor (offene Symbole; $n = 5$) und nach (geschlossene Symbole; $n = 4$) Applikation von Propranolol (10^{-7} Mol/kg). Die Herzfrequenz vor Injektion des Isoprenalins betrug 248 ± 12 Schläge/Min. ($n = 5$). Ordinate: Steigerung der Herzfrequenz (Schläge/Min.). Abszisse: Dosis von Isoprenaline (nMol/kg).

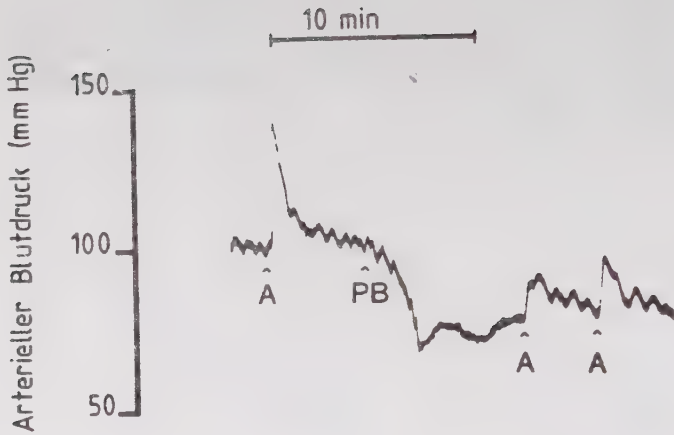


Abbildung 11:

Einfluß von Phenoxybenzamin (30 mg/kg) auf die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin (12,5 nMol/kg).

D. DISKUSSION

1. Noradrenalin und Adrenalin in sympathisch innervierten Organen und im Plasma des Huhnes

a. Myokard

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, daß der Anteil des Adrenalins an der Summe von Noradrenalin und Adrenalin im Myokard des Huhnes (23%; Tab. 1) 4-fach höher war als im Myokard von Katze und Kaninchen (5%; MUSCHOLL, 1959). Sogar ein Wert von 60% Adrenalin wurde von STURKIE et al. (1970) im Myokard des Huhnes ermittelt. Im Herz von Fröschen (AZUMA et al., 1965, zitiert in HOLZBAUER und SHARMAN 1972) und von Cyclostomen (EULER und FÄNGE, 1961) wurde mehr als 90% Adrenalin gefunden. Diese Befunde stützen die These von PSCHIEDT (1963) und BACQ (1976), daß während der phylogenetischen Entwicklung des sympathischen Nervensystems der Transmitter Adrenalin durch Noradrenalin ersetzt wird.

b. Nebennierenmark und Plasma

In der vorliegenden Studie und in Untersuchungen von STURKIE et al. (1970) wurden im Plasma von Hühnern Adrenalinspiegel gemessen, die das 10 bis 100-fache der Spiegel im Plasma von Säugern betragen (Übersicht HOLZBAUER und SHARMAN, 1972). Der hohe Plasmaspiegel von Adrenalin bei Hühnern geht mit einem 3 bis 9-fach höheren Gehalt an Adrenalin im Nebennierenmark (Tab. 1) im Vergleich zu den im Nebennierenmark von Säugern gemessenen Werten (HOLZBAUER und SHARMAN, 1972) einher. Da auch bei Amphibien (Kröte) (DONOSO und SEGURA, 1965) hohe Konzentrationen an Adrenalin im Plasma gemessen wurden,

formulierten WAHLQUIST und NILSSON (1977) die These, daß Adrenalin bei phylogenetisch alten Vertebraten als Hormon die adrenerge Kreislaufregulation relativ stärker beeinflußt als das sympathische Nervensystem. Für phylogenetisch jüngere Klassen gilt dieses in besonderen Situationen, wie Streß oder Schock. Im Schock wurden bei Säugern hohe Plasmaspiegel von Adrenalin gemessen (WALTON et al., 1959), der Anteil des Adrenalins im Myokard stieg auf 60% an (COLEMAN und GLAVIANO, 1963), und der Gesamtgehalt an Katecholaminen ging auf 30% zurück (COLEMAN und GLAVIANO, 1963). Die Verarmung des Myokards an Katecholaminen im hypovolaemischen Schock könnte auf eine gesteigerte Aktivität des Sympathikus zurückgeführt werden, bei der die Stimulierung präsynaptischer β_2 -Adrenozeptoren durch Adrenalin möglicherweise eine Rolle spielt (DIXON et al., 1979). Unter Streßbedingungen können die Plasmakonzentrationen von Adrenalin Werte erreichen (2,5-13 nM) (POPPER et al., 1977), die einen solchen praesynaptischen Mechanismus anregen können.

2. Kardiovaskuläre Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin

a. Wirkungen am Herzvorhof des Huhnes

Im Gegensatz zu älteren Arbeiten am Myokard von Tauben (ELLIOT, 1905, zitiert von BOLTON, 1971) zeigte die vorliegende Studie, daß sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin die Kontraktionskraft und Schlagfrequenz des Hühnerherzens steigerten (positiv inotrope und chronotrope Wirkung). In Übereinstimmung mit den vorliegenden Untersuchungen wurden positiv inotrope Wirkungen am spontan schlagenden und elektrisch gereizten Herzvorhof erwachsener Hühner (BOLTON und BOWMAN, 1969) und Küken (BENNETT und MALMFORS, 1974) und an Herzvorhöfen von

Hühnerembryonen (LÖFFELHOLZ und PAPPANO, 1974) gezeigt. An isolierten und perfundierten Herzen von erwachsenen Hühnern (BOLTON und BOWMAN, 1969) und von Hühnerembryonen (BARRY, 1950) sowie am Herzen von Hühnerembryonen *in situ* (GIRARD, 1973) wurden positiv chronotrope Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin beschrieben. Positiv chronotrope Wirkungen von Sympathomimetika an embryonalen Kükenherzen vor dem Zeitpunkt der adrenergen Innervation wurden von FINGL et al. (1952) und GIRARD (1973) untersucht. Widersprüchliche Ergebnisse über positiv inotrope Wirkungen von exogenen Katecholaminen vor dem Zeitpunkt der adrenergen Innervation (HOLLMAN und GREEN, 1973; McCARTY et al., 1960) wurden auf Besonderheiten in der ontogenetischen Entwicklung von kontraktile Elementen zurückgeführt (PAPPANO, 1976).

Die in der vorliegenden Arbeit am narkotisierten Tier (200 mg/kg Phenobarbital i.m.) ermittelte Herzfrequenz (ca. 240 Schläge/Min.) war vermutlich als Folge der zentraldämpfenden Wirkung des Narkotikums im Vergleich zu der des wachen Tieres (280 Schläge/Min.: STURKIE, 1975) etwas vermindert. Eine signifikante Zunahme der Herzfrequenz nach Applikation von Adrenalin und Noradrenalin (12,5 nMol/kg) wurde nur bei niedriger Ausgangsfrequenz (220 Schläge/Min.) beobachtet. Nach Gabe von Propranolol (0,1 µMol/kg) wurde nach Noradrenalin und Adrenalin (2,5 nMol/kg) eine Verminderung der Herzfrequenz registriert. Dieser Befund deutet auf eine reflektorische Beeinflussung der Herzfrequenz hin, die der direkten pressorischen Wirkung von Sympathomimetika entgegenwirkt. Am Hundeherzen in situ besaß Noradrenalin eine geringere positiv chronotrope Wirkung als Adrenalin (COTTEN und PINCUS, 1955), die auf den Einfluß des Parasympathikus zurückgeführt wurde, da nach Vagotomie die positiv chronotropen Wirkungen beider Amine übereinstimmten. Es wurde daher als notwendig erachtet,

pharmakologische Studien mit Noradrenalin und Adrenalin an isolierten Herzpräparaten vorzunehmen. Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigten, daß der rechte Herzvorhof des Huhnes die gleiche Wirkungsstärke für Noradrenalin und Adrenalin hinsichtlich der positiv inotropen ($EC_{50} = 0,3 \times 10^{-6} M$) und positiv chronotropen Wirkung ($EC_{50} = 0,6 \times 10^{-6} M$) besaß und daß der elektrisch gereizte linke Herzvorhof für Adrenalin nur minimal empfindlicher als für Noradrenalin war (EC_{50} für Noradrenalin $1,8 \times 10^{-6} M$, für Adrenalin $0,9 \times 10^{-6} M$).

Da die positiv inotropen und chronotropen Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin durch Propranolol ($2 \times 10^{-7} M$) kompetitiv gehemmt wurden, sind die von FURCHGOTT (1972) hinsichtlich des Antagonisten geforderten Kriterien für β -Adrenozeptoren erfüllt. Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen war die Wirkungsstärke bei elektrisch gereizten Herzvorhöfen zwei bis vier Wochen alter Küken für Noradrenalin ($EC_{50} = 0,2 - 0,3 \times 10^{-6} M$) größer als für Adrenalin ($EC_{50} = 0,4 - 0,6 \times 10^{-6} M$) (BENNETT und MALMFORS, 1974). Da Abweichungen des Wirkungsverhältnisses von Katecholaminen auf ein unterschiedliches Ausmaß der Inaktivierung zurückgeführt wurden (FURCHGOTT, 1972), könnten Unterschiede in der Empfindlichkeit der Vorhofpräparate auf Unterschiede in der neuronalen Aufnahme hindeuten. Übereinstimmend mit dieser These wurde eine Abnahme der Empfindlichkeit des Myokards von Säugern für Katecholamine bei zunehmendem Alter der Tiere beobachtet (GEIS et al., 1975).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie an Hühnerherzen wurden an Vorhöfen von Katzenherzen gleiche chronotrope und inotrope Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin gemessen (CORNISH und MILLER, 1975).

Am Myokard von Fröschen war Adrenalin stärker positiv chronotrop wirksam als Noradrenalin (LANDS et al., 1969).

Studien mit selektiven β -Adrenozeptor-Antagonisten (LEVY und APPERLEN, 1978) zeigten, daß im Myokard von Amphibien β_2 -Adrenozeptoren und im Myokard von Säugern und Vögeln β_1 -Adrenozeptoren überwiegen. Daß die Verteilung von β_1 und β_2 -Adrenozeptoren im Myokard von Vögeln und Säugern erhebliche Unterschiede in einzelnen Arealen aufweist, dafür könnten die oben beschriebenen Unterschiede im Wirkungsverhältnis von Adrenalin und Noradrenalin am rechten und linken Herzvorhof des Huhnes sprechen, ferner auch Untersuchungen von CARLSSON et al. (1977), die Hinweise für einen höheren Anteil an β_2 -Adrenozeptoren im Bereich des Sinusknotens als im Vorhof erbrachten (Übersicht von BAKER und SHEETS, 1982).

b. Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin auf den Blutdruck des Huhnes

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, daß (-)-Adrenalin und (-)-Noradrenalin (0,5; 2,5; 12,5 nMol/kg) den Blutdruck des narkotisierten Huhnes (Phenobarbital 200 mg/kg) steigerten und daß (+)-Isoprenalin (1,0; 5,0; 25,0 nMol/kg) blutdrucksenkend war.

Die relative Wirkungsstärke von Noradrenalin war doppelt so hoch wie die von Adrenalin (2,1:1), wenn man die zu einer Steigerung des Blutdruckes um 40 mm Hg notwendigen Dosen zugrunde legt. In einer Arbeit von NATOFF und LOCKETT (1957) wurde das Verhältnis gleichwirksamer Dosen von (+)-Noradrenalin und (-)-Adrenalin am Blutdruck des Huhnes mit 1:1,17 angegeben. Da in dieser Studie das Racemat des Noradrenalins mit dem (-)-Isomeren des Adrenalins verglichen wurde, konnte für das Huhn - in Übereinstimmung mit den vorliegenden Befunden - eine etwa 2-fach stärkere blutdrucksteigernde

Wirkung des Noradrenalins im Vergleich zu Adrenalin ermittelt werden.

Die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin auf den Blutdruck von Säugetieren variierten speziesabhängig: Am Blutdruck der Katze war Noradrenalin stärker wirksam als Adrenalin ($EC_{50} \text{ NA:A} = 0,7$; TRENDELENBURG et al., 1962) und am Blutdruck des Kaninchens war Adrenalin stärker wirksam als Noradrenalin (SCHÜMANN, 1950). Das Wirkungsverhältnis von Adrenalin und Noradrenalin am Blutdruck der Katze entsprach dem Wirkungsverhältnis beider Amine an den Widerstandsgefäßen dieser Spezies (BOWMAN, 1959). Die geringere Wirkungsstärke von Adrenalin bei der Katze ist das Resultat zweier Wirkungen: In niedrigen Dosen (0,001-0,01 mg) bewirkte Adrenalin an den Widerstandsgefäßen der Katze eine Vasodilatation und erst in höheren Dosen ($> 0,01$ mg) eine Vasokonstriktion (intra-arterielle Injektion; BOWMAN, 1959), so daß als Folge der vasodilatierenden Wirkungskomponente die Vasokonstriktion des Adrenalins im Vergleich zu Noradrenalin geringer war.

c. Vaskuläre Adrenozeptoren des Huhnes

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, daß nach Gabe der α -Adrenozeptor-Antagonisten Phenoxybenzamin (30 mg/kg) und Prazosin (1 mg/kg) die blutdrucksteigernden Wirkungen von Adrenalin (2,5 nMol/kg bzw. 30 nMol/kg) vermindert oder aufgehoben waren. Bei drei von fünf Tieren wurden nach Hemmung der blutdrucksteigernden Wirkung durch Phenoxybenzamin Blutdrucksenkungen durch Adrenalin bewirkt ("Adrenalinumkehr"; DALE, 1906). Hinsichtlich der applizierten Dosis der α -Rezeptoren-Blocker besteht Übereinstimmung mit mehreren Autoren, die die Hemmung der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins beim Huhn durch Phentolamin (2-5 mg/kg; BOLTON und BOWMAN, 1969) und durch Phenoxybenzamin (30-50 mg/kg; HARVEY et al., 1954; BOLTON

und BOWMAN, 1969) beschrieben haben. Zum Nachweis der blutdrucksenkenden Wirkung von Adrenalin war bei der Ratte im Vergleich zu der beim Huhn eine 10-fach geringere Dosis an Phentolamin und Prazosin (0,1 mg/kg; FLAVAHAN and McGRATH, 1980) und bei der Katze eine 100-fach geringere Dosis an Phenoxybenzamin (0,3 mg/kg; HARVEY und NICKERSON, 1953) erforderlich. Da Phenoxybenzamin am Blutdruck von Katze und Kaninchen die gleiche, am Blutdruck des Huhnes dagegen eine 10-fach geringere sympatholytische Wirksamkeit als Phentolamin und Prazosin besaß, ist daran zu denken, daß die pharmakologischen Eigenschaften der vaskulären α -Adrenozeptoren von Säugerspezies und Huhn verschieden sein könnten.

Da die vasokonstringierenden Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin am Aortenstreifen des Huhnes (EC_{50} : 10^{-8} M; BOLTON und BOWMAN, 1969) und des Kaninchens (EC_{50} : 10^{-8} M; PATIL et al., 1971; FURCHGOTT, 1972) übereinstimmten, wird gefolgert, daß hinsichtlich der Wirkungsstärke der Agonisten Adrenalin und Noradrenalin die Vasokonstriktion vermittelnden Adrenozeptoren von Huhn und Säugerspezies gemeinsame Merkmale aufweisen.

Weiterhin wurden in der vorliegenden Arbeit die Wirkungen von Isoprenalin auf den Blutdruck des Huhnes untersucht. Blutdrucksenkende Wirkungen des Isoprenalins beim Huhn wurden erstmals von HARVEY et al. (1954) beschrieben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Isoprenalins nach Gabe einer β -Rezeptoren blockierenden Substanz (Propranolol 0,1 μ Mol/kg) aufgehoben und in eine blutdrucksteigernde Wirkung umgekehrt wurde. Unter den jeweiligen Untersuchungsbedingungen übertraf die blutdrucksenkende Wirkung des Isoprenalins die des Adrenalins nach α -Rezeptorenblockade (BOLTON und BOWMAN, 1969). Im Vergleich zu Adrenalin waren 10- bis 20-fach höhere Dosen von Noradrenalin zum Nachweis von Blutdruck-

senkungen nach α -Rezeptoren-Blockade (HARVEY et al., 1954) erforderlich.

Das Verhältnis der blutdrucksenkenden Wirksamkeit dieser Amine (Isoprenalin > Adrenalin > Noradrenalin) und die Hemmung der Blutdrucksenkungen durch niedrige Dosen von Propranolol sind nach FURCHGOTT (1972) Kriterien für eine Interaktion mit β -Rezeptoren. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Vasokonstriktion und Vasodilatation vermittelnden Adrenozeptoren des Huhnes vom α - bzw. β -Typ sind.

3. Adrenerge Transmitter des kardiovaskulären sympathischen Nervensystems des Huhnes

Der adrenerge Transmitter im Myokard von Säugetierspezies wurde als Noradrenalin im Jahre 1948 durch von EULER identifiziert. Adrenalin wurde als Transmitter des sympathischen Nervensystems von Amphibien beschrieben (LOEWI, 1936; FALCK et al., 1963), in deren Myokard es einen Anteil von mehr als 95% an Katecholaminen stellt. Der Anteil des Adrenalins an den Katecholaminen des Hühnerherzens gab Anlaß zu der Hypothese, daß Adrenalin neben Noradrenalin ein Transmitter des sympathischen Nervensystems des Huhnes sei (vorliegende Arbeit; DE SANTIS et al., 1975). In der folgenden Diskussion wird dargestellt, daß Adrenalin und Noradrenalin die von THOENEN (1969) erstellten Kriterien für neurohumorale Überträgerstoffe erfüllen. Diese Definition eines Transmitters umfaßt folgende Punkte:

1. Der Überträgerstoff ist im Neuron lokalisiert und dort in Vesikeln gespeichert.
2. Durch Nervenreizung wird der Transmitter aus dem Neuron in den synaptischen Spalt abgegeben.
3. Der freigesetzte Transmitter bewirkt durch Bindung an spezifische Rezeptoren eine Reaktion des Erfolgsorganes.
4. Ein Inaktivierungssystem begrenzt die Wirkung des Transmitters am Erfolgsorgan.
4. Die Synthese des Überträgerstoffes erfolgt im Neuron.
6. Applikation des Transmitters imitiert die Wirkung der Nervenreizung am Erfolgsorgan.

a. Lokalisation von Noradrenalin und Adrenalin im
adrenergen Neuron

STURKIE und POORVIN (1971) beobachteten, daß in Herzvorhöfen von Hühnern nach 5- bis 20-minütiger Perfusion Noradrenalin um 50% (von 0,96 auf 0,5 mg/g) und Adrenalin um 77% (von 1,5 auf 0,04 mg/g) abnahmen, so daß der relative Anteil des Adrenalins am Katecholamingehalt von 60% (vor Perfusion) auf 7% (nach Perfusion) reduziert war. Da in diesen Untersuchungen nach elektrischer Reizung der sympathischen Herznerven nur Noradrenalin (Reizdauer eine und zwei Minuten) im Perfusat nachzuweisen war, folgerten die Autoren, daß im Myokard des Huhnes Noradrenalin überwiegend neuronal und Adrenalin überwiegend extraneuronal (z.B. in chromaffinen Zellen) gespeichert seien. Gegen diese These sprechen die folgenden Befunde.

Durch fluoreszenzmikroskopische Studien am Hühnermyokard (BENNETT und MALMFORS, 1970; BOLTON, 1967) ist gesichert, daß im Bereich der Ventrikelbasis des Hühnerherzens nur eine geringe Anzahl chromaffiner Zellen vorhanden sind.

Da in der vorliegenden Arbeit die Relation von Adrenalin und Noradrenalin im Myokard (30% Adrenalin, 70% Noradrenalin) und in chromaffinem Gewebe (Nebennierenmark: Adrenalin 60%, Noradrenalin 40%) verschieden war, und chirurgische (LIN et al., 1970) und chemische Denervierung (De SANTIS et al., 1975) den Gehalt des Myokards an Adrenalin und Noradrenalin um 90% bzw. 80% reduzierte, kann gefolgert werden, daß Adrenalin und Noradrenalin überwiegend in den sympathischen Nerven lokalisiert waren. Für die Speicherung von Adrenalin und Noradrenalin in den Vesikeln der sympathischen Nerven des Hühnerherzens spricht, daß Noradrenalin und Adrenalin durch Reizung der sympathischen Herznerven freigesetzt werden.

In Untersuchungen über die Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin durch elektrische Reizung der sympathischen Herznerven des Hühnerherzens wurde Adrenalin (7 ng/g entspricht 20%) und Noradrenalin (27 ng/g entspricht 80%) in das Perfusat abgegeben. In Übereinstimmung mit diesen Befunden wiesen ENGEL und LÖFFELHOLZ (1976) im Reizperfusat von Hühnerherzen Adrenalin (16%) nach. Perfusion mit kaliumreicher Tyrodelösung (108 mM) und mit Tyramin (De SANTIS et al., 1975) führten zu einer Freisetzung von 28% bzw. 23% Adrenalin. Ein noch höherer relativer Anteil von Adrenalin (69%) wurde durch Reizung der sympathischen Nerven des Hühnerrektums (Remak scher Nerv) abgegeben (KOMORI et al., 1979). Im Reizperfusat des Hühnermyokards unterlagen die individuellen Konzentrationen des Adrenalins (1,3-14,3 ng/g) und des Noradrenalins (18-44 ng/g) erheblichen Schwankungen. Wie De SANTIS et al. (1975) zeigten, korrelierte das Verhältnis der Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin im Reizperfusat mit den im Myokard gemessenen Mengen beider Amine. Die von THOENEN (1969) für die granuläre Speicherung falscher adrenerger Transmitter formulierte Gesetzmäßigkeit, wonach die relativen Konzentrationen der Transmitter im Reizperfusat mit denen im Myokard korrelieren, läßt die Deutung der von De SANTIS et al. (1975) erhobenen Befunde in dem Sinne zu, daß Adrenalin und Noradrenalin in den Vesikeln der sympathischen Herznerven gespeichert waren.

b. Synthese von Noradrenalin und Adrenalin in den sympathischen Nerven

Als eine wichtige Eigenschaft neurohumoraler Transmitter wurde die Synthese der Transmittersubstanz im Neuron erachtet (THOENEN, 1969). Die Synthese von Noradrenalin aus Dopamin (β -Hydroxylase) und von Adrenalin katalysiert durch Phenylaethanolamin-N-methyltransferase (PNMT) wurde durch Umsatzmessungen am embryonalen Hühnerherzen des 4. und 6. Inkubationstages (IGNARRO und SHIDEMAN, 1968) und am Myokard erwachsener Tiere (LINDMAR und WOLF, 1975) beschrieben. Ein Vergleich der PNMT-Aktivität des Myokards von Kaninchen und Hühnern (LINDMAR und WOLF, 1975) zeigte, daß der 3-fach höhere Anteil des Adrenalins am Katecholamingehalt des Hühnermyokards einer 3-fach höheren Aktivität der PNMT im Vergleich zum Kaninchen-Myokard entsprach. Dieser Befund kann als Hinweis gedeutet werden, daß ein großer Teil des Adrenalins im Myokard des Huhnes auf die Synthese mittels kardialer PNMT zurückzuführen ist. Als Analogieschluß spricht für die intraneuronale Synthese von Adrenalin (d.h. Lokalisation der PNMT in den sympathischen Nerven), daß in Organen des Huhnes mit dichter sympathischer Innervation (Ovar) eine sehr hohe Aktivität der PNMT gemessen wurde (LINDMAR und WOLF, 1975) und die Aktivität der PNMT im Myokard von Säugetieren nach chemischer Denervierung reduziert war (DAHLÖF, 1979). Angesichts beträchtlicher Schwankungen der Mengen von Adrenalin im Myokard des Huhnes (De SANTIS et al., 1975) stellt sich jedoch die Frage nach extrakardialen Quellen des myokardialen Adrenalins noch immer.

c. Aufnahme und Speicherung von Adrenalin

Daß ein großer Teil des Adrenalins in sympathisch innervierten Organen von Säugern aus dem Nebennierenmark stammt, zeigte die Verminderung des Adrenalins in der Pfortader (DAHLÖF et al., 1979) und dem Myokard von Ratten (MUSCHOLL et al., 1969) nach operativer Entfernung des Nebennierenmarkes. Es wurde ferner beschrieben, daß in Streß- und Schockzuständen sowohl der Adrenaliningehalt im Plasma als auch in Organen anstieg. So nahm bei immobilisierten Ratten die Konzentration des Adrenalins im Plasma von 0,18 auf 2,4 ng/ml zu (POPPER et al., 1977). Im hypovolaemischen Schock von Kaninchen fand sich ein hoher Plasmaspiegel an Adrenalin, der mit einem Zuwachs des Adrenalins im Myokard von 11 auf 60% einherging (COLEMAN und GLAVIANO, 1963).

Bei kälteakklimatisierten Hühnern (0° C) ging ein Anstieg des Plasmaspiegels von Adrenalin mit einem Zuwachs an Adrenalin im Myokard einher (LIN und STURKIE, 1968).

Aufgrund des hohen Gehaltes an Adrenalin im Plasma und Myokard des Huhnes kann vermutet werden, daß aus dem Plasma stammendes Adrenalin in den sympathischen Nerven gespeichert wird. Diese These wird durch Untersuchungen von De SANTIS et al. (1975) am Huhn gestützt: Infusion von Adrenalin (10 µg/kg · min über 40 Minuten) führte zu einem Anstieg des Adrenalins im Myokard um das 6-fache und zu einer Verdoppelung der Gesamtkatecholamine (71% Adrenalin, 20% Noradrenalin). Da Tyramin ($2,9 \times 10^{-5}$ M) Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis der im Myokard gespeicherten Mengen freisetzte (71% Adrenalin, 29% Noradrenalin), wird gefolgert, daß 40 Minuten nach Beginn der Infusion Noradrenalin und Adrenalin in sympathischen Nerven gespeichert waren. Wie diese Ausführungen zeigen, wird Adrenalin bei Vögeln und Säugern sowohl intraneuronal synthetisiert als auch aus dem Plasma in die sympathischen Herznerven

aufgenommen und durch Nervenreizung (elektrische Stimulation, hohes Kalium) und indirekte Sympathomimetika (Tyramin) freigesetzt, so daß die Kriterien eines Transmitters erfüllt sind. Es stellt sich nun die Frage nach der funktionellen Rolle des Adrenalins als Co-Transmitter des Noradrenalins.

4. Funktionelle Rolle des Co-Transmitters Adrenalin

a. Postsynaptischer Einfluß des Adrenalins

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen vermuten, daß β -Adrenozeptoren die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin am Myokard des Huhnes vermitteln. Studien mit selektiven β_1 - und β_2 -Agonisten und Antagonisten am Herzvorhof von Katzen bestätigen diesen Befund, da β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren im Sinusknoten und im Vorhofmyokard beschrieben wurden (CARLSSON et al., 1977). Ein Transmittergemisch von Adrenalin und Noradrenalin könnte deshalb in Arealen des Myokards mit relativ hohem Anteil an β_2 -Adrenozeptoren funktionell sinnvoll sein.

Das Gemisch könnte aber auch Ausdruck einer phylogenetischen Entwicklung sein, da bei niederen Vertebraten (Amphibien) Adrenalin als sympathischer Neurotransmitter (LOEWI, 1936) und β_2 -Adrenozeptoren im Myokard dominieren (LANDS, 1969), während bei höheren Vertebraten (Säugetiere) Noradrenalin als sympathischer Neurotransmitter vorherrschend ist. Es ist spekuliert worden (BACQ, 1969), daß die Vögel eine Zwischenstufe in dieser Hinsicht einnehmen könnten.

Von besonderem Interesse ist die Wirkung des Transmittergemisches von Adrenalin und Noradrenalin an Gefäßen mit Vasokonstriktion vermittelnden α -Adrenozeptoren und Vasodilatation vermittelnden β -Adrenozeptoren (Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur).

Wie grob quantitative Messungen der Durchblutung der Skelettmuskulatur während Infusion eines Gemisches von Adrenalin und Noradrenalin zeigten, wurde eine Zunahme der Durchblutung bei einem Anteil des Adrenalins von mindestens 25% registriert (De LARGY et al., 1950). Ein Transmittergemisch mit mindestens 25% Adrenalin könnte bei niedrigen Impulsfrequenzen des Sympathikus, die nur zu einer geringen Freisetzung des überwiegend vasokonstriktorisch wirkenden Noradrenalins führen, eine Vasodilatation der Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur bewirken.

b. Präsynaptischer Einfluß des Adrenalins

Basierend auf dem pharmakologischen Nachweis präsynaptischer α -Adrenozeptoren (LANGER et al., 1971) und β -Adrenozeptoren (LANGER et al., 1974) wurde das Konzept des negativen, durch α -Rezeptoren vermittelten "feedback"-Mechanismus (LANGER et al., 1971) und des positiven, durch β -Rezeptoren vermittelten "feedback"-Mechanismus (LANGER et al., 1974) der präsynaptischen Steuerung der Transmitterfreisetzung entwickelt. Da aufgrund von Studien mit selektiven β_1 und β_2 -Agonisten präsynaptische β_2 -Adrenozeptoren nachgewiesen wurden (DAHLÖF et al., 1978), wird die Rolle des Adrenalins für die Steuerung der Transmitterfreisetzung gefestigt. STJÄRNE und BRUNDIN (1975) vermuteten eine gesteigerte Freisetzung des adrenergen Transmitters bei erhöhtem Adrenalin-Spiegel (0,5-10 nM) im Plasma.

Es ist ferner möglich, daß Adrenalin als Co-Transmitter des Noradrenalins durch Stimulierung praesynaptischer β -Rezeptoren zur Steigerung der Freisetzung von Noradrenalin führt (DAHLÖF, 1981). Diese These wird durch Untersuchungen von MAJEWSKI et al. (1981) am Herzvorhof von Ratten gestützt, da nach Inkubation der Vorhöfe mit Adrenalin (10 nM) eine Steigerung der

Freisetzung des Transmitters nachweisbar war, die durch Metoprolol (0,1 nM) abgeschwächt wurde. Am nar-kotisierten Kaninchen wurde nach Infusion von Adrenalin (6 nMol/kg) eine Steigerung der Freisetzung von Noradrenalin beschrieben, die durch Propranolol (1 mg/kg) gehemmt wurde (MAJEWSKI et al., 1982). Da Adrenalin, das aus der Nebenniere freigesetzt wurde, nach kurzfristig erhöhtem Plasmaspiegel (z.B. im Stress) für Stunden in den sympathischen Nerven gespeichert war und durch Stimulation präsynaptischer β -Rezeptoren die Freisetzung von Noradrenalin als sympathischem Transmitter steigerte, spekulieren diese Autoren, daß Adrenalin eine pathogenetische Rolle bei der essentiellen Hypertonie spielen könnte.

5. Transmitter der sympathischen Nerven des kardiovaskulären Systems

Wie die bisherigen Ausführungen zeigten, ist Adrenalin neben Noradrenalin Co-Transmitter des sympathischen Nervensystems von Vögeln und Säugern. Durch präsynaptische und postsynaptische Wirkung kann Adrenalin die adrenerge Transmission des kardiovaskulären Systems modifizieren. Weitere biogene Amine, insbesondere Serotonin und Octopamin, wurden im Zentralnervensystem von Säugern neben Noradrenalin nachgewiesen (JAIM-ETCHEVERRY und ZIEHER, 1975; Übersicht MUSCHOLL, 1982). Als Co-Transmitter des Noradrenalins könnten diese Amine ebenfalls eine Rolle bei der Steuerung der adrenergen Transmission im Zentralnervensystem spielen (MUSCHOLL, 1982). Auf die Stellung des Adrenalins als zentraler Co-Transmitter weist eine Studie von JUORIO und VOGT (1970) hin, in der große Mengen an Adrenalin (10-31% der Summe von Adrenalin und Noradrenalin) im Gehirn von Vögeln gemessen wurden; die Verteilung von Adrenalin und

Noradrenalin sprach für eine Lokalisation in gemeinsamen Speichern.

Diese Untersuchungen stützen die in dieser Studie entwickelte These, daß Adrenalin als Co-Transmitter des Noradrenalins die Transmission im kardiovaskulären sympathischen Nervensystem höherer Vertebraten beeinflußt.

Es ist möglich, daß noch weitere Co-Transmitter (z.B. Neuropeptide) in sympathischen Nerven existieren. Nach dem seit DALE (1938) akzeptierten Konzept der synaptischen Transmission wird nur eine Neurotransmittersubstanz von einem bestimmten Nervenende freigesetzt. Es gibt jedoch bereits einige Beispiele dafür, daß mehrere biologisch aktive Substanzen vom Nerven sezerniert werden (IVERSEN, 1982). So kann Noradrenalin mit Somatostatin oder Enkephalin und Acetylcholin mit einem vasoaktiven Polypeptid koexistieren. Die biologische Bedeutung der Co-Transmitter läge in einer bedeutenden Verfeinerung des chemischen Signals für die Effektorzelle.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Noradrenalin und Adrenalin wurden in Milz, Herz, Gehirn Nebennierenmark und Plasma des narkotisierten Huhnes fluorimetrisch bestimmt. Ferner wurden die Herzen mit anhängenden sympathischen Nerven präpariert und nach Langendorff mit Tyrodelösung perfundiert. Stimulation der Nerven setzte Noradrenalin und Adrenalin in das Perfusat frei. Um die positiv chronotropen und inotropen Wirkungen der Katecholamine zu untersuchen, wurden rechte spontan schlagende und linke elektrisch gereizte Vorhöfe isoliert und deren Kontraktionen isometrisch registriert. Schließlich wurden die Wirkungen von Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin auf den Blutdruck des narkotisierten Huhnes untersucht, der in der Art. ischiadica gemessen wurde.
2. Der mittlere Adrenalingehalt von Milz, Herz und Gehirn variierte zwischen 16 und 26% des Gehaltes beider Katecholamine (Noradrenalin plus Adrenalin). Im Nebennierenmark waren beide Amine etwa gleich konzentriert, während Adrenalin im Plasma (80% beider Amine) dominierte. Der basale Plasmaspiegel beider Amine war mit etwa 100 ng/ml wesentlich höher als der von Säugetieren und des Menschen (0,2 - 0,4 ng/ml), was vor allem durch den relativ hohen Adrenalingehalt des Hühnerplasmas bedingt war.
3. Elektrische Reizung des rechten sympathischen Nerven isolierter Herzen verdoppelte die Herzfrequenz (129 Schläge/Min unter Ruhebedingungen) und setzte sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin frei, wobei der Anteil des Adrenalins (20%) dem des Herzgewebes (23%) entsprach.
4. Noradrenalin und Adrenalin steigerten die Kontraktionskraft und die Schlagfrequenz isolierter Vorhöfe, wobei die halbmaximalen Wirkkonzentrationen von Noradrenalin zwischen $3 \times 10^{-7} \text{ M}$ und $1,8 \times 10^{-6} \text{ M}$ und die von Adrenalin zwischen $3 \times 10^{-7} \text{ M}$ und $0,9 \times 10^{-6} \text{ M}$ variierten. Propranolol ($2 \times 10^{-7} \text{ M}$) schwächte diese Wirkungen der Amine ab, so daß die Konzentrations-Wirkungskurven nach rechts verschoben wurden.

5. In narkotisierten Hühnern (Phenobarbital) steigerten Noradrenalin und Adrenalin (0,5 bis 12,5 nMol/kg) dosisabhängig den mittleren arteriellen Blutdruck (60 ± 5 mmHg, $n = 7$, unter Ruhebedingungen), während die Herzfrequenz (210 bis 270 Schläge/Min) nicht verändert wurde. Die pressorischen Wirkungen der beiden Amine wurden durch Prazosin (1 mg/kg) und Phenoxybenzamin (30 mg/kg), nicht aber durch Propranolol (0,1 μ Mol/kg), aufgehoben. - Im Gegensatz zu Noradrenalin und Adrenalin senkte Isoprenalin (1,0 bis 25 nMol/kg) dosisabhängig den Blutdruck und steigerte die Herzfrequenz. Beide Wirkungen wurden durch Propranolol aufgehoben bzw. abgeschwächt.
6. Es wird gefolgert, daß die Herzkreislaufregulation des Huhnes durch die Hormone des Nebennierenmarks und des sympathischen Nervensystems über eine Aktivierung von α - und β -Adrenozeptoren vermittelt wird. Sowohl das Nebennierenmark wie auch die sympathischen Nerven des Herzens und anderer Organe setzen Adrenalin und Noradrenalin frei, wobei Adrenalin als Hormon auch unter Ruhebedingungen dominiert und Noradrenalin der quantitativ wichtigere Neurotransmitter ist. Im Vergleich zum Säugetier und zum Menschen ist beim Huhn der Plasmaspiegel der Katecholamine, besonders von Adrenalin, und die Freisetzung von Adrenalin (neben Noradrenalin) aus sympathischen Nerven hoch. Ferner sind die Wirkungsstärken von Adrenalin und Noradrenalin am Herzen und bezüglich der pressorischen Effekte äquivalent, so daß Adrenalin als Co-Transmitter des Noradrenalins bezeichnet werden kann. Die Aktivität der Phenyl-aethanol-N-methyltransferase war im Hühnerherzen deutlich höher als im Herzen von Säugetieren. Somit könnte das neural freisetzbare Adrenalin nicht nur aus dem Plasma stammen, das - wie oben beschrieben - einen hohen Adrenaliningehalt aufweist, sondern könnte zum Teil auch in den sympathischen Nervenfasern selbst gebildet werden, wie dies für die phylogenetisch älteren Amphibien bekannt ist.
- Es ist möglich, daß die Klasse der Aves eine Zwischenstellung zwischen den Amphibien und den Mammalien bei dem Wechsel des sympathischen Transmitters von Adrenalin zu Noradrenalin einnimmt.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BACQ, Z.M.:

Les contrôles de la libération des médiateurs aux terminations des nerf adrénérgiques.

J. Physiol. (Paris) 72, 371-542 (1976)

BAKER, St.P. and SHEETS, C.S.:

Cardiac β -Adrenoceptors: Some aspects of regulation;

In: Trends in Autonomic Pharmacology, Vol. 2, pp.

427-440 (Hrsg.): Stanley Kalsner

Urban und Schwarzenberg, Baltimore-München (1982)

BARRY, A.:

The effect of epinephrine on the myocardium of the embryonic chick.

Circulation 1, 1362-1368 (1950)

BENNETT, T. and MALMFORS, T.:

The adrenergic nervous system of the domestic fowl (gallus domesticus).

Z. Zellforsch. 106, 22-50 (1970)

BENNETT, T. and MALMFORS, T.:

Regeneration of the noradrenergic innervation of the cardiovascular system of the chick following treatment with 6-Hydroxydopamine.

J. Physiol. 242, 517-532 (1974)

BOLTON, T.B.:

Intramural nerves in the ventricular myocardium of the domestic fowl and other animals.

Br. J. Pharmacol. Chemother. 31, 253-268 (1967)

BOLTON, T.B.:

The physiology of the nervous system.

In: Physiology and biochemistry of the domestic fowl.

Bd. 1, pp. 675-698 (Hrsg.): D.J. Belland, B.M. Freeman,
Academic Press (1971) London - New York

BOLTON, T.B. and BOWMAN, W.C.:

Adrenoceptors in the cardiovascular system of the
domestic fowl.

Eur. J. Pharmacol. 5, 121-132 (1969)

BOWMAN, W.C.:

A comparison between the vascular responses to adrenaline
and noradrenaline in individual skeletal muscle of
the cat.

J. Pharm. Pharmacol. 11, 104-119 (1959)

CABOT, J.B. and COHEN, D.H.:

Neural control of the avian heart.

In: Hearts and Heart-like organs, Bd. 1. (Hrsg.): G.H.
Bourne, pp 199-258, New York: Academic Press 1980

CARLSSON, E., DAHLÖF, C-G., HEDBERG, A., PERSSON, H.
and TANGSTRAND, B.:

Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic
effects of β -adrenergic agonists.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 101-105 (1977)

COLEMAN, B. and GLAVIANO, V.V.:

Tissue levels of norepinephrine and epinephrine in
hemorrhagic shock.

Science 139, 54 (1963)

CORNISH, E.J. and MILLER, R.C.:

Comparison of the β -adrenoceptors in the myocardium
and coronary vasculature of the kitten heart.

J. Pharm. Pharmacol. 27, 23-30 (1975)

COTTEN, M., DE V., PINCUS, S.:

Comparative effects of a wide range of doses of 1-epinephrine and of 1-norepinephrine on the contractile force of the heart in situ.

J. Pharmacol. exp. Ther. 114, 110-118 (1955)

DAHLÖF, C.:

Studies on β -adrenoceptor mediated facilitation of sympathetic neurotransmission.

Acta physiol. scand. Suppl. 500, 1-145 (1981)

DALÖF, C., ABRAHAMSSON, T., ERIKSSON, B-M., ABLAD, B.:

Is prejunctional β -adrenoceptor mediated facilitation of neuronal noradrenaline release controlled by neuronal or adrenal medullary adrenaline?

Third congress of the hungarian pharmacological society, Budapest, 22-25 August, 1979

DAHLÖF, C., JUNG, B. and ABLAD, B.:

Relative potency of β -adrenoceptors agonists on neuronal transmitter release in isolated rat portal vein.

In: Recent advances in the pharmacology of adrenoceptors. (Hrsg.): E. Szabadi, C.H. Bradshaw and P. Bevan, Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1978)

DALE, H.H.:

On some physiological actions of ergot.

J. Physiol. (London) 34, 163-205 (1906)

DALE, H.H.:

ACh as chemical transmitter or effects of nerve impulses; history of ideas and evidence. Peripheral autonomic actions, functional nomenclature of nerve fibres.

J. Mt Sinai Hosp. 4, 401-415 (1938)

DE LARGY, C., GREENFIELD, A.D.M., MCCORRY, R.L. and
WHELAN, R.F.:

The effects of intravenous infusion of mixtures of
l-adrenaline and l-noradrenaline in the human subject.
Clinical Science 9, 71-78 (1950)

DE SANTIS, V.P., LÄNGSFELD, W., LINDMAR, R. and
LÖFFELHOLZ, K.:

Evidence for noradrenaline and adrenaline as sympathetic
transmitters in the chicken.

Br. J. Pharmacol. 55, 343-350 (1975)

DIXON, W.R., MOSIMANN, W.F., and WEINER, N.:

The role of presynaptic feedback mechanisms in
regulation of norepinephrine release by nerve stimulation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 209, 196-204 (1979)

DONOSO, A.O., and SEGURA, E.T.:

Seasonal variations of plasma adrenaline and nor-
adrenaline in toads.

General and comparative Endocrinology 5, 440-443 (1965)

ENGEL, U., and LÖFFELHOLZ, K.:

Presence of muscarinic inhibitory and absence of
nicotinic excitatory receptors at the terminal
sympathetic nerves of the chicken heart.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 295, 225-230 (1976)

EULER, U.S. von:

Identification of the sympathomimetic ergone in
adrenergic nerves of the cattle (sympathin-N) with
laevo-noradrenaline.

Acta physiol. scand. 16, 63-74 (1948)

EULER, U.S. von and FÄNGE, R.:

Catecholamines in nerves and organs of myxine glutinosa,
squalus acanthius, and gadus callarius.

J. Gen. Comp. Endocrinol. 1, 191-194 (1961)

FALCK, B., HÄGGENDAHL, J. and OWMANN, CH.:

The localization of adrenaline in adrenergic nerves in the frog.

Quart. J. exp. Physiol. 48, 253-257 (1963)

FINGL, E., WOODBURY, L.A. and HECHT, H.H.:

Effects of innervation and drugs upon direct membrane potentials of embryonic chick myocardium.

J. Pharmacol. exp. Ther. 104, 103-114 (1952)

FLAVAHAN, N.A. and McGRATH, J.C.:

Blockade by yohimbine of prazosin-resistant pressor effects of adrenaline in the pithed rat.

Br. J. Pharmac. 69, 355-357 (1980)

FURCHGOTT, R.F.:

The classification of adrenoceptors.

In: Catecholamines, Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 33, 287-335 (Hrsg): H. Blaschko and E. Muscholl (1972), Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag

GEIS, W.P., TATOLES, C.J., PRIOLA, D.V. and FRIEDMAN, W.F.:

Factors influencing neurohumoral control of the heart in the newborn dog.

Am. J. Physiol. 228, 1685-1689 (1975)

GIRARD, H.:

Adrenergic sensitivity of circulation in the chick embryo.

A, J. Physiol. 224, 461-469 (1973)

GUIMARÃES, S., BRANDÃO, F. and PAIVA, M.Q.:

A study of the adrenoceptor feedback mechanisms by using adrenaline as a false transmitter.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 305, 185-188 (1978)

HARVEY, S.C. and NICKERSON, M.:

Adrenergic inhibitory function in the rabbit:
epinephrine reversal and isopropylnor-epinephrine
vasodepression.

J. Pharmacol. exp. Ther. 108, 281-291 (1953)

HARVEY, S.C., COPEN, E.G., EKELSON, D.W., GRAFF, S.R.,
POULSEN, L.D. and RASMUSSEN, D.L.:

Autonomic pharmacology of the chicken with particular
reference to adrenergic blockade.

J. Pharmacol. exp. Ther. 112, 8-22 (1954)

HOLLMAN, M. and GREEN, R.D.:

The development of sensitivity of the embryonic chick
heart to the inotropic and cAMP-elevating effect of
Isoproterenol (Abstract) Fed. Proc. 32, 711 (1973)

HOLZBAUER, M. and SHARMAN, D.F.:

The distribution of catecholamines in vertebrates.
In: Catecholamines, Handbook of Experimental Pharma-
cology, Bd. 33, pp. 110-185. (Hrsg.): H. Blaschko und
E. Muscholl. Berlin-Heidelberg-New York, Springer-
Verlag 1972

IGNARRO, L.J. and SHIDEMANN, F.E.:

Appearance and concentrations of catecholamines and
their biosynthesis in the embryonic and developing chick.
J. Pharmacol. exp. Ther. 159, 38-48 (1968)

IVERSEN, L.L.:

Neurotransmitters and CNS disease. Introduction.
Lancet I, 914-918 (1982)

JAIM-ETCHEVERRY, G. and ZIEHER, L.-M.:

Octopamine probably coexists with noradrenaline and
serotonin in vesicles of pineal adrenergic nerves.
Joun. Neurochemistry 25, 915-917 (1975)

JUORIO, A.V. and VOGT, M.:

Adrenaline in bird brain.

J. Physiol. (Lond.) 209, 757-763 (1970)

KOMORI, S., OHASHI, H., OKADA, T. and TAKEWAKI, T.:

Evidence that adrenaline is released from adrenergic neurons in the rectum of the fowl.

Br. J. Pharmac. 65, 261-269 (1979)

KONAKA, S., OHASHI, H., OKADA, T. and TAKEWAKI, T.:

The appearance of noradrenaline and adrenaline and the developmental changes in their concentrations in the gut of the chick.

Br. J. Pharmac. 65, 257-260 (1979)

LANDS, A.M., LUDUENA, F.P. and BUZZO, H.J.:

Adrenotropic β -receptors in the frog and chicken.

Life Sciences 8, Part. I, pp. 373-382 (1969)

LANGER, S.Z., ADLER, E., ENERO, M.A. and STEFANO, F.J.E.:

The role of alpha-receptor in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation.

Proc. XXVth Int. Congress Physiol. Sci. München, p. 335 (1971)

LANGER, S.Z., ADLER-GRASCHINSKY, E. and ENERO, M.A.:

Positiv feedback mechanism for the regulation of noradrenaline released by nervestimulation.

Abstr. of Jerusalem Satellite Symp. XXVI

International Congress of Physiologicyl Sciences, p. 81 (1974)

LEVY, G.P. and APPERLEN, G.H.:

Functional significanse of adrenoceptors.

In: Recent advances in the pharmacology of adrenoceptors, pp. 197-216 (1978) (Hrsg.): E. Szabadi,

C.M. Bradshaw and P. Beran, Elsevier/North-Holland, Biochemical Press (1978)

LIN, Y.C., STURKIE, P.D. and TUMMONS, J.:

Effect of cardiac sympathectomy, reserpine and environmental temperatures on the catecholamine levels in the chicken heart.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 48, 182-184 (1970)

LIN, Y.C. and STURKIE, P.D.:

Effect of environmental temperature on the catecholamines of chickens.

Am. J. Phys. 214, 237-240 (1968)

LINDMAR, R. und MUSCHOLL, E.:

Die Wirkung von Pharmaka auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit und die Noradrenalinaufnahme in das isolierte Herz.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 247, 469-492 (1964)

LINDMAR, R. and WOLF, U.:

The phenylethanolamine-N-methyl-transferase (PNMT) activity in various organs of the chicken.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 287, R 2 (1975)

LÖFFELHOLZ, K. and PAPPANO, A.J.:

Increased sensitivity of sinoatrial pacemaker to acetylcholine and catecholamines at the onset of autonomic neuroeffector transmission in the chick embryo heart.

J. Pharmacol. exp. Ther. 191, 479-486 (1974)

LÖFFELHOLZ, K. and SCHOLZ, H.:

Inhibition of Mn^{++} -catalyzed autoxidation of adrenaline by ascorbic acid.

Experientia 26, 637-638 (1970)

LOEWI, O.:

Quantitative und qualitative Untersuchungen über den Sympathikusstoff.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 237, 504-514 (1936)

MAJEWSKI, H., RAND, M.J. and TUNG, L.-H.:

Activation of prejunctional β -adrenoceptors in rat atria by adrenaline applied exogenously or released as a co-transmitter.

Br. J. Pharmacol. 73, 669-679 (1981)

MAJEWSKI, H., HEDLER, L. and STARKE, K.:

The noradrenaline release rate in the anaesthetized rabbit: facilitation by adrenaline.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 321, 20-27 (1982)

McCARTY, L.P., LEE, W.C. and SHIDEMANN, F.E.:

Measurement of the inotropic effects of drugs on the innervated and non-innervated embryonic chick heart.

J. Pharmacol. exp. Ther. 129, 315-321 (1960)

MUSCHOLL, E.:

Die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin in den einzelnen Abschnitten des Herzens.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 237, 350-364 (1959)

MUSCHOLL, E.:

Adrenergic false transmitters.

In: Catecholamines, Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 33, (Hrsg.): H. Blaschko and E. Muscholl, 1972, pp 619-660, Berlin-Heidelberg-New York Springer-Verlag

MUSCHOLL, E.:

False transmitter substances as a mechanism of drug action; a reappraisal.

In: Trends in Autonomic Pharmacology, Vol. 2, 147-185, (Hrsg.): Stanley Karlsner (1982)

Urban und Schwarzenberg, Baltimore-München

MUSCHOLL, E., KIEFER, G. und LINDMAR, R.:

Die Wirkung von Methylxanthinen auf die Katecholaminspeicherung im Organismus.

In: Coffein und andere Methylxanthine, (Hrsg.):

F. Heim und H.P.T. Ammon

F.K.-Schattauer-Verlag (1969) Stuttgart-New York

NATOFF, I.L. and LOCKETT, M.F.:

The assay of histamine, 5-hydroxytryptamine, adrenaline and noradrenaline on the blood pressure of the fowl.

J. Pharm. Pharmacol. 9, 464-468 (1957)

PAPPANO, A.J.:

Ontogenetic development of autonomic neuroeffector transmission and transmitter reactivity in embryonic and fetal hearts.

Pharmacological Reviews 29, 3-33 (1977)

PATIL, P.N., PATEL, D.G. and KRELL, R.D.:

Steric aspects of adrenergic drugs XV. Use of isomeric activity ratio as a criterion to differentiate adrenergic receptors.

J. Pharmacol. exp. Ther. 176, 622-633 (1971)

POPPER, C.W., CHIUEH, C.C. and KOPIN, I.J.:

Plasma catecholamine concentrations in unanesthetized rats during sleep, wakefulness, immobilization and after decapitation.

J. Pharmacol. exp. Ther. 202, 144-148 (1977)

PSCHEIDT, G.R.:

Biochemical correlates with phyletic division of the nervous system.

J. Theoret. Biol. 5, 52-56 (1963)

SCHÜMANN, H.J.:

Zur Pharmakologie des Arterenols und Adrenalins.

Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 209, 340-349 (1950)

STJÄRNE, L. and BRUNDIN, J.:

Dual adrenoceptor-mediated control of noradrenaline secretion from human vasoconstrictor nerves:

facilitation by β -receptors and inhibition by α -receptors.

Acta physiol. Scand. 94, 139-141 (1975)

STURKIE, P.D.:

Heart and circulation: anatomy, hemodynamics, blood pressure, blood flow, and body fluids.

In: Avian Physiology. (Hrsg.): P.D. Sturkie pp.

76-101. New York-Heidelberg-Berlin Springer Verlag (1976)

STURKIE, P.D. and POORVIN, D.W.:

The avian neurotransmitter.

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 143, 644-646 (1973)

STURKIE, P.D., POORVIN, D. and OSSORIO, N.:

Levels of epinephrine and norepinephrine in blood and tissues of duck, pigeon, turkey, and chicken.

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 135, 267-270 (1970)

THOENEN, H.:

Bildung und funktionelle Bedeutung adrenerger Ersatztransmitter.

In: Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik Bd. 27, pp 1-85,

Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag (1969)

TRENDELENBURG, U., MUSKUS, A. and FLEMING, W.W.:

Modification by reserpine of the action of sympathomimetic amines in spinal cats; a classification of sympathomimetic amines.

J. Pharmacol.-exp. Ther. 138, 170-180 (1962)

TUMMONS, J.L. and STURKIE, P.D.:

Nervous control of heart rate during excitement in the adult White Leghorn cock.

Am. J. Physiol. 216, 1437-1440 (1969)

WAHLQUIST, I. and NILSSON, S.:

The role of sympathetic fibres and circulating catecholamines in controlling the blood pressure and heart rate in the cod, *Gadus Morhua*.

Comp. Biochem. Physiol. 57, 65-67 (1977)

WALTON, R.P., RICHARDSON, J.A., WALTON, R.P. Jr. and THOMPSON, W.L.:

Sympathetic influences during hemorrhagic hypotension.

Am J. Physiol. 197, 223-230 (1959)

L e b e n s l a u f

Am 27. Juli 1951 wurde ich als Sohn des Physiotherapeuten Erich Längsfeld in Trier geboren. Nach dem Besuch der Grundschule und des Gymnasiums (Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Trier) begann ich im Wintersemester 1970/71 das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Dort legte ich im Jahre 1973 das Physikum und im Jahre 1976 das Staatsexamen ab.

Von März 1977 bis April 1978 war ich Medizinalassistent bei Prof. Dr. Hofmeier im Herz-Jesu-Krankenhaus Trier und bei Herrn Dr. Fischer im Clemens-August-Krankenhaus Bitburg. Als Stabsarzt der Bundeswehr leistete ich meinen Wehrdienst von Mai 1978 bis Juli 1979 ab.

Seit August 1979 bin ich als Assistenzarzt im Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier tätig.

Nach 15-monatiger Tätigkeit in der Anästhesieabteilung bei Herrn Dr. Lo Sardo arbeite ich seit November 1980 in der Inneren Abteilung bei Herrn Prof. Dr. Siebner.

Seit 1978 bin ich mit Sigrid Längsfeld geb. Kretsch, Realschullehrerin, verheiratet. Unsere Tochter Sabine wurde im Februar 1981 geboren.

Herrn Professor Dr. K. Löffelholz möchte ich danken.
Von ihm gelernt zu haben, schätze ich als großen
persönlichen Gewinn.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. R. Lindmar und Frau
U. Wolf für die hilfreiche Unterstützung.

